Gemeinsamer Bundesausschuss

Abschlussbericht

Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

(Vertragsärztliche Versorgung)

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Stand: 16. Dezember 2010 / 14. April 2011

Hinweis

Der Unterausschuss Methodenbewertung, der sich mit dem Antrag zur Nutzenbewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie von 2001 befasst, einigte sich darauf den Terminus „Benigne Prostatahyperplasie“ nicht mehr zu verwenden.

Zwar wurden in der Vergangenheit Störungen beim Wasserlassen bei älteren Männern als „gutartige Prostatavergrößerung“ bezeichnet. Dieser Begriff grenzt den Beratungsgegenstand des G-BA jedoch insofern unzutreffend ein, als er einerseits auf eine histologische Diagnose rekurriert und es andererseits bekannt ist, dass die Größe der Prostata nur begrenzt Einfluss darauf hat, ob und wie stark ein Mann Beschwerden beim Wasserlassen hat.

Aus diesen Gründen wird heute in der deutschsprachigen Fachwelt der Begriff „Benignes Prostatasyndrom“ (BPS) favorisiert. Das BPS umfasst sowohl die entsprechende Symptomatik (internat.: Lower Urinary Tract Symptoms), die Prostatavergrößerung (internat.: Benign Prostatic Enlargement) als auch die Obstruktion (internat.: Bladder Outlet Obstruction).

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06
10596 Berlin
Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

INHALTSVERZEICHNIS

A Tragende Gründe und Beschlüsse 1

A-1 Tragende Gründe zum Beschluss vom 16. Dezember 2010 1

A-1.1 Rechtsgrundlagen 1

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung 1

A-1.2.1 Beschreibung der Methoden 1

A-1.2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen, lokalen Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) 2

A-1.2.3 Notwendigkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung 4

A-1.2.4 Wirtschaftlichkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung 4

A-1.2.5 Würdigung der Stellungnahme 4

A-1.2.6 Gesamtbewertung im Versorgungskontext 5

A-1.2.7 Maßnahmen zur Qualitätssicherung 5

A-1.3 Verfahrensablauf 6

A-1.4 Fazit 7

A-1.5 Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung des BPS vom 16. Dezember 2010 8

A-2 Tragende Gründe zum Beschluss vom 14. April 2011 über eine Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010 12

A-2.1 Rechtsgrundlagen 12

A-2.2 Eckpunkte zur Qualitätssicherung 12

A-2.3 Verfahrensablauf 12

A-2.4 Beschluss über eine Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Qualitätssicherung der Anwendung der Holmium-Laserresektion der Prostata und der Holmium-Laserenukleation der Prostata zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms vom 14. April 2011 14

A-3 Anhang 15

A-3.1 Antrag auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS gemäß § 135 Abs. 1 SGB V 15

A-3.2 Prüfung der Beschlüsse durch das Bundesministerium für Gesundheit 18

B Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS 22

B-1 Einleitung 22

B-2 Medizinische Grundlagen 23

B-3 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (Position DKG) 33

B-3.1 Einleitung 33
B-3.1.1 Grundlage der Nutzenbewertung 33
B-3.1.2 Gruppierung der Therapieverfahren 37
B-3.1.3 Vergleichsgruppe der Standardverfahren 37
B-3.1.4 Zuordnung unerwünschter Ereignisse 38
B-3.1.5 Objektive Outcomeparameter (max. Harnflussrate) 38
B-3.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP) 39
B-3.2.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 39
B-3.2.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 40
B-3.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 40
B-3.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP) 46
B-3.3.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 46
B-3.3.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 47
B-3.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 47
B-3.4 Hybrid Laser-Therapie 53
B-3.4.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 53
B-3.4.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 54
B-3.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 54
B-3.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK) 59
B-3.5.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 59
B-3.5.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 60
B-3.5.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 61
B-3.6 Photoselektive Vaporisation (PVP) 69
B-3.6.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 69
B-3.6.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 69
B-3.6.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 71
B-3.7 Holmium-Laser-Therapie 81
B-3.7.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 81
B-3.7.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 82
B-3.7.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 83
B-3.8 Thulium-Laser-Resektion (TmLRP) 101
B-3.8.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 101
B-3.8.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 102
B-3.8.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 103
B-3.9 Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) 106

B-3.9.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 106
B-3.9.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 108
B-3.9.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 109
B-3.10 Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA) 119
B-3.10.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 119
B-3.10.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 120
B-3.10.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 120
B-3.11 Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU]) 128
B-3.11.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 128
B-3.11.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 128
B-3.11.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 128
B-3.12 Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) 132
B-3.12.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 132
B-3.12.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 132
B-3.12.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 133
B-3.13 Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP) 135
B-3.13.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports 135
B-3.13.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 136
B-3.13.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 136
B-4 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (Position GKV-SV/KBV) 140
B-4.1 Grundlage der Nutzenbewertung 140
B-4.1.1 Äquivalenz von Behandlungsmethoden 141
B-4.1.2 Standardmethode 144
B-4.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP) 144
B-4.2.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 144
B-4.2.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 145
B-4.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 145
B-4.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP) 148
B-4.3.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 148
B-4.3.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 148
B-4.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 149
B-4.4 Hybrid Laser-Therapie 152
B-4.4.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 152

B-4.4.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 152
B-4.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 152
B-4.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK) 154
B-4.5.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 154
B-4.5.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 155
B-4.5.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 155
B-4.6 Photoselektive Vaporisation (PVP) 159
B-4.6.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 159
B-4.6.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 159
B-4.6.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 160
B-4.7 Holmium-Laser-Therapie 162
B-4.7.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 162
B-4.7.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 163
B-4.7.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 163
B-4.8 Thulium-Laser-Resektion 170
B-4.8.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 170
B-4.8.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 170
B-4.8.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 171
B-4.9 Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) 172
B-4.9.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 172
B-4.9.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 173
B-4.9.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 174
B-4.10 Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA) 178
B-4.10.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 178
B-4.10.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 178
B-4.10.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 179
B-4.11 Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU]) 182
B-4.11.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 182
B-4.11.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 182
B-4.11.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 182
B-4.12 Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) 184
B-4.12.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 184
B-4.12.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 184

B-4.12.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 184
B-4.13 Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP) 185
B-4.13.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts 185
B-4.13.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas 186
B-4.13.3 Nutzenbewertung durch den G-BA 186
B-5 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (Position DKG) 188
B-5.1 Einleitung 188
B-5.2 Relevanz der medizinischen Problematik 190
B-5.3 Spontanverlauf und Behandelbarkeit 190
B-5.4 Stellenwert therapeutischer Alternativen 190
B-5.4.1 Einleitung 190
B-5.4.2 Therapiealgorithmus 190
B-5.4.3 Konservative Therapie 191
B-5.4.4 Operative und interventionelle Therapie 192
B-5.4.5 Vergleich der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren untereinander 195
B-5.5 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität 202
B-6 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (Position GKV-SV/KBV) 204
B-6.1 Relevanz der medizinischen Problematik 204
B-6.2 Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen 204
B-6.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität 206
B-7 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position DKG) 208
B-8 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position GKV-SV/KBV) 212
B-9 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position PatV) 214
B-10 Anhang 219
B-10.1 Auftrag zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS an das IQWiG 219
B-10.2 Abschlussbericht des IQWiG zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS 219
B-10.3 Auftrag zur Erfassung und Auswertung der zwischenzeitlich erschienen Literatur durch das IQWiG (Rapid Report) 220
B-10.4 Rapid Report des IQWiG zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS 221
B-10.5 Ankündigung des Bewertungsverfahrens 222
B-10.5.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung) 222
B-10.5.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V 223

B-10.5.3 Stellungnahmen zur nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V 225

B-10.5.4 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß §137c SGB V (Krankenhausbehandlung) 226

B-10.5.5 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V 227

B-10.5.6 Stellungnahmen zur nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V 229

B-10.5.6.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen 229

B-10.5.6.2 Bewertung der von den Stellungnehmern benannten Quellen 230

B-10.5.6.3 Datenextraktion und –bewertung der Publikation von Bach (2010) 244

B-10.5.6.4 Datenextraktion und –bewertung der Publikation von Rieken (2010) 245

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung 248

C-1 Einleitung 248

C-2 Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung 248

C-2.1 Position DKG 248

C-2.2 Position GKV-SV / KBV 248

C-3 Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung 249

C-3.1 Position DKG 249

C-3.2 Position GKV-SV / KBV 249

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO 250

D-1 Würdigung der Stellungnahme nach 1. Kapitel § 13 VerfO 250

D-1.1 Position DKG 250

D-1.2 Position GKV-SV / KBV 251

D-2 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens 253

D-2.1 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position DKG) 253

D-2.2 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position GKV-SV / KBV) 264

D-2.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer 276

E Gesamtbewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung 281

E-1 Position DKG 281

E-2 Position GKV-SV / KBV 283

E-3 Position Patientenvertreter 284

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
AHRQ	Agency of Healthcare Research and Quality, amerikanische HTA-Organisation
AK	Arbeitskreis
AMS	American Medical Systems
ASS	Acetylsalicylsäure
AUA	Amerikanische urologische Fachgesellschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BBO	Bladder outlet obstruction, Blasenentleerungsstörung
BPH	Benignes Prostatahyperplasie
BPO	Benignes Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
bspw.	beispielsweise
BvMed	Bundesverband Medizintechnologie e.V.
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	nichtrandomisierte kontrollierte Studie
CLAP	Kontakt-Laserablation der Prostata
CLP	Kontakt-Laserablation der Prostata
cm^3	Kubikzentimeter
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
d. h.	dass heißt
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Dr.	Doktor
EAU	Europäische Fachgesellschaft für Urologie
et al.	und andere
etc.	Et cetera, und so weiter
Fa.	Firma
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
Gov't	Government, Regierung
HAS	Haute Autorité de Santé, französische HTA-Institution
Hb	Hämoglobine
HE-TUMT	Hoch Energie - transurethrale Mikrowellen Thermotherapie
HFT	Home flow test
HIFU	hochenergetischer fokussierter Ultraschall
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HTA	Health Technology Assessment
HoBNI	Holmium-Laser-Blasenhalsinzision
HoLAP	Holmium-Laserablation
HoLRP	Holmium-Laserresektion
HoLEP	Holmium-Laserenukleation
ILC	Interstitielle Laserkoagulation
ILK	Interstitielle Laserkoagulation
inkl.	inklusive
internat.	international
IPSS	Internationaler Prostata-Symptomen-Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KTP	Kalium-Titanyl-Phosphat
LITT	Interstitielle Laserthermotherapie
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms, Symptomatiken der unteren Harnwege
MAS	Medical Advisory Secretariat
max.	maximal
ml	Milliliter
Min.	Minuten
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
Nd.:YAG-Laser	Neodymium-YAG-Laser

NE-TUMT	Niedrig Energie – transurethrale Mikrowellen Thermotherapie
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
NLVB	Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung
nm	Nanometer
OP	Operation
o. g.	oben genannte
PET-CT	Positronenemissionstomographie - Computertomographie
PkEP	Plasmakinetische Enukleation der Prostata
Prof.	Professor
PSA	Prostataspezifische Antigen
PVP	Photoselektive Vaporisation
P-Wert	probability value, Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
RCS	Royal College of Surgeons
RCT	Randomised Controlled Trail, randomisierte kontrollierte Studie
RFNA	Radiofrequenznadelablation
s.	siehe
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch fünf
SLV	Selektive Lichtvaporisation
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte
s. u.	siehe unten
Tab	Tabelle
TEAP	Transurethale Ethanolablation der Prostata
TmLRP/ThuVaRP	Thulium-Laser-Resektion
TRH	Transrektale Hyperthermie
TRUS	Transurethaler Ultraschall
TUEVRP	Transurethale Elektrovaporesektion der Prostata
TUIP	Transurethale Inzision der Prostata
TULIP	Transurethrale ultraschallgesteuerte laserinduzierte Prostatektomie
TUMT	Transurethrale Mikrowellentherapie
TUNA	Transurethale Nadelablation
TUR	Transurethrale Resektion
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TUT	Transurethrale Thermotherapie
TUVRP	Transurethrale Vaprosektion der Prostata

TVP/TUVP/TUEVP	Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata
u. a.	unter anderem
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UE	Untererwünschte Ereignisse
U.S.	United States
u. U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
vgl.	vergleiche
VLAP	visuelle Laserablation der Prostata
VLAP-DB	visuelle Laserablation der Prostata Debridement
vs.	Versus, gegenüber gestellt
wiss.	wissenschaftlich
WIT	Transurethale Wasserinduzierte Thermotherapie
WW	Watchful waiting – kontrolliertes Zuwarten
z. B.	zum Beipsiel
z. T.	zum Teil

A Tragende Gründe und Beschlüsse

A-1 Tragende Gründe zum Beschluss vom 16. Dezember 2010

A-1.1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Antrag zur Beratung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 27. September 2001 gestellt. Im Laufe der Beratungen wurde die Bezeichnung des Beratungsthemas in den mittlerweile gebräuchlicheren Begriff des „Benignen Prostatasyndroms (BPS)“ geändert.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Juni 2008 und des Rapid Reports vom 14. Dezember 2009 (Update-Recherche), die Auswertungen der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichungen des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK).

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Beschreibung der Methoden

Im Bereich der nichtmedikamentösen Behandlung des BPS stehen neben den Standardverfahren weitere lokale Verfahren zur Verfügung, die auf die Verkleinerung einer vergrößerten Prostata abzielen:

Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)
Bei der CLAP kommt es über eine mittels modifiziertem Laserresektoskop transurethral eingeführte Nd:YAG-Laser-Kontaktsonde zu einer Vaporisation (Verdampfung) des Gewebes.

Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)
Eine über ein Zystoskop eingeführte Lasersonde wird dazu genutzt, unter Sicht Bereiche der Prostata so zu erhitzen, dass sie absterben. Der Übergang von Koagulation zu Vaporisation ist hier fließend.

Hybrid Laser-Therapie
Kombination von KTP-Laser mit Nd:YAG-Laser oder Kombination von VLAP mit CLAP. Hier werden koagulierende und vaporisierende Eigenschaften der Laser in der Absicht kombiniert, eine starke Größenreduktion der Prostata bei gleichzeitiger blutstillender Wirkung zu erreichen.

Interstitielle Laserkoagulation der Prostata (ILK)
Bei der ILK werden innerhalb der Prostata über einen transurethral eingeführten Laser Koagulationsnekrosen erzeugt.

Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)

Der sogenannte „Greenlightlaser“ emittiert grünes Licht mit der Wellenlänge 532 nm, dieses wird von rotem Gewebe besonders gut absorbiert und erreicht so eine Vaporisierung des Prostatagewebes.

Holmium-Lasertherapie
Bei den Holmium-Laserverfahren wird der im mittleren Infrarotbereich abstrahlende Laser unter transurethraler Führung zum „blutungsfreien“ Schneiden von Gewebe eingesetzt. Je nach Schnittführung wird eine Ablation (HoLAP), Resektion (HoLRP), Enukleation (HoLEP) oder Inzision (HoBNI) erreicht.

Thulium-Laserresektion (TmLRP)
Ein der Holmium-Laserresektion sehr ähnliches Verfahren, das mit infrarotem Licht arbeitet und eine geringe Eindringtiefe aufweist.

Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)
Durch Anwendung von Wärme (30 – 60°C) über durch die Harnröhre eingeführte Mikrowellensonde entstehen kleinlumige Hitzenekrosen. Die Harnröhre wird zu deren Schutz über einen Wasserkreislauf im transurethral liegenden Katheter (in dem auch die Mikrowellensonde platziert ist) kontinuierlich gekühlt.

Transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA)
Über die Applikation von Wärme wird eine Gewebenekrose und darüber eine Verkleinerung der Prostata erreicht. Dazu werden ein Spezialkatheter mit 2 Thermosonden (Hochfrequenzstrom) transurethral sowie eine Rektalsonde zur Temperaturmessung eingeführt.

Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High intensity focussed ultrasound, HIFU)
Das HIFU-Gerät (Ultraschall) wird über den Enddarm eingeführt. Es ist in der Lage, zunächst über den Katheter die Harnröhre zu identifizieren und dann die im Gewebe erzeugte Wärme (90-100°C) genau zu platzieren und andere Gewebe unbeschadet zu durchschallen.

Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)
Über einen transurethralen Katheter wird erwärmtes Wasser an die Prostata gebracht, das über eine thermische Nekrose die Prostata verkleinern soll.

Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)
Durch Injektion von Ethanol in die Prostata soll über eine chemisch bedingte Koagulationsnekrose die Prostata verkleinert werden.

A-1.2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen, lokalen Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS)

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik sowie der Obstruktion in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität führen kann.

Die Therapie kann prinzipiell medikamentös oder operativ-interventionell erfolgen. Die Indikation zur operativ-interventionellen Therapie wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und der Komplikationen gestellt.

Als derzeitiger operativ-interventioneller Therapiestandard werden die transurethrale Resektion der Prostata (TURP), die Adenomektomie und die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) angesehen, die als Bestandteile des vertragsärztlichen Leistungskatalogs der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Versorgung zur Verfügung stehen. Die am häufigsten eingesetzte TURP weist ein Nebenwirkungsprofil auf, das von den in 30 bis 60% auftretenden Ejakulationsstörungen bis zu den mit 3,6 % zwar selten auftretenden aber potenziell lebensbedrohlichen Blutungen reicht. Dies hat zu dem Wunsch geführt, nebenwirkungsärmere und weniger invasive Therapiealternativen zu entwickeln.

Nutzen

Von den im G-BA bewerteten Verfahren hat der überwiegende Teil ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als der Therapiestandard. Um einen Nutzen zu belegen, muss eine alternative Methode mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil entweder eine Gleichwertigkeit im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard aufweisen, oder aber zumindest einer Nichtbehandlung überlegen sein. Das Vorhandensein eines günstigeren Nebenwirkungsprofils allein kann also noch nicht zu einer positiven Nutzenbewertung führen.

Eine solche Gleichwertigkeit gegenüber dem Therapiestandard weisen allerdings nur zwei der geprüften Verfahren auf. Dies sind die HoLRP und die HoLEP. Hinweise für einen Vorteil gegenüber einer Nicht-Behandlung liegen für zwei weitere Verfahren vor. Sowohl für die VLAP als auch für die TUMT ist die Belastbarkeit der Ergebnisse der ausgewerteten Studien insbesondere zu den Nebenwirkungen aber noch nicht als ausreichend zu bezeichnen. In diesem Zusammenhang sind vor allem die für den Patienten relevanten Fragen nach notwendigen Re-Interventionen und nach den Ergebnissen bei der Gruppe der Hochrisikopatienten zu beantworten. Für das Verfahren TmLRP liegen Hinweise für eine Gleichwertigkeit bzgl. der Beeinflussung der Symptomatik vor. Aufgrund der erheblichen Berichtsmängel der herangezogenen Studien und der differenzierten Analyse eines systematischen Reviews kann jedoch derzeit keine abschließende Aussage zum Nutzen des Verfahrens gemacht werden.

Für alle übrigen Verfahren konnte aus den derzeit vorliegenden Studienergebnissen kein Wirksamkeitsbeleg gegenüber Standard, Schein-Behandlung oder Nichtbehandlung und damit letztlich auch kein Nutzen ermittelt werden. Diese sind die CLAP, die Hybrid Laser-Therapien (KTP/Nd:YAG oder CLAP/VLAP), die ILK, die PVP, die HoLAP, die HoBNI, die TUNA, der HIFU, die WIT und die TEAP.

Für CLAP, VLAP, PVP, TmLRP und TUMT können in absehbarer Zeit allerdings Studienergebnisse zur Beantwortung der Frage des Nutzens erwartet werden. Fragestellungen, die sich aus der Bewertung ergeben haben, sind:

Welchen Nutzen haben die Interventionen TUMT bzw. VLAP für die Gruppe der Hochrisikopatienten mit BPS im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (z. B. Katheterisierung) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele über einen Zeitraum von zwei Jahren?

Welchen Nutzen haben die Interventionen TUMT bzw. VLAP für die Gruppe von Männern mit besonderen Patientenpräferenzen im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (TURP, HoLRP, HoLEP) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele, insbes. die Rezidiv- bzw. Reinterventionsrate, über einen Zeitraum von zwei Jahren?

Welchen Nutzen haben die Interventionen CLAP, PVP bzw. TmLRP für Männer mit BPS im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (TURP, HoLRP, HoLEP) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele?

Medizinische Notwendigkeit

Die Verfahren, für die ein Nutzen im oben genannten Sinne nachgewiesen werden konnte, werden durch den G-BA als medizinisch notwendig angesehen, da sie eine nebenwirkungsärmere Alternative zum bisherigen Standard darstellen. So kommt es bei Anwendung der HoLEP oder HoLRP zu einer Risikoverminderung bei annähernd gleicher Wirksamkeit.

Für die Verfahren CLAP, VLAP, PVP, TmLRP und TUMT ist die Frage nach der Notwendigkeit aufgrund der Unsicherheiten in der Nutzenbewertung noch nicht abschließend zu beantworten.

Den Versorgungsnotwendigkeiten spezifischer Patientengruppen und ihrer Präferenzen wird mit den Verfahren, für die ein Nutzen nachgewiesen werden konnte, Rechnung getragen. Von einigen Verfahren kann erwartet werden, dass sie einen eventuell bestehenden besonderen Nutzen für spezifische Patientengruppen (z. B. Hochrisikopatienten) in absehbarer Zeit im

Rahmen von Studien belegen. Weitere Verfahren, deren Nutzen nicht belegt ist, sind weder erforderlich, noch wäre eine Verbesserung der Versorgung spezifischer Patientengruppen hierdurch zu erwarten.

A-1.2.3 Notwendigkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung

Die Holmium-Laserenukleation und die Holmium-Laserresektion sind ebenso wie die TURP grundsätzlich für die vertragsärztliche Versorgung geeignet. Dabei stellen die beiden Holmium-Laserverfahren auf Grund ihrer spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

A-1.2.4 Wirtschaftlichkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Zwar liegen Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit einiger der hier bewerteten Verfahren vor, dem G-BA stehen jedoch für den deutschen Versorgungskontext keine der erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zur Verfügung.

A-1.2.5 Würdigung der Stellungnahme

Die BÄK greift mit ihrer Stellungnahme vom 19. Oktober 2010 die folgenden Punkte in der Bewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms auf:

1) Irrelevanzgrenze
2) Zusammengefasste Endpunkte und Datenpooling zur Beurteilung unerwünschter Effekte
3) Würdigung von Stellungnahmen zum Vorbericht des IQWiG durch den G-BA
4) Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Verfahren im Hinblick auf verschiedene Patientengruppen
5) Begründung der Mindestmenge zur Qualitätssicherung

Diese Punkte werden wie folgt gewürdigt:

ad 1) Hierzu sei auf Kapitel B 5.1.1 der Zusammenfassenden Dokumentation verwiesen, in dem ausführlich erläutert wird, dass das IQWiG die Irrelevanzgrenze nachvollziehbar und im Einklang mit internationalen Erfahrungen sachgerecht festgelegt hat.

ad 2) Die BÄK regt an, dass möglicherweise vorhandene Unterschiede bei Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsraten erfasst werden sollen, indem - trotz der eingeschränkten Studienqualität und der oftmals rudimentären Darstellung unerwünschter Effekte – Endpunkte zusammengefasst werden. Dieser Position ist entgegen zu halten, dass bei eingeschränkter Studienqualität die Aggregation unzureichend erhobener Endpunkte

zu einem zusammengefassten Endpunkt die Aussagesicherheit nicht erhöht. Hinzu kommt, dass die Interpretation zusammengefasster Endpunkte oftmals schwierig ist, da die Relevanz der einzelnen Endpunkte sich z. T. erheblich unterscheidet. Die Betrachtung der Nebenwirkungsraten wird allerdings überhaupt erst relevant, wenn ein Verfahren einen belegten Nutzen für den Patienten hat.

ad 3) Die Stellungnahmen, die beim IQWiG zu seinen Vorberichten eingehen, werden vom IQWiG selbst gewürdigt und schlagen sich in dem von allen Bänken des G-BA akzeptierten Abschlussbericht nieder.

ad 4) Würden die wissenschaftlichen Daten zuverlässige Aussagen zu verschiedenen Patientengruppen zulassen, hätte der G-BA diese berücksichtigt. Leider fehlen diese Daten jedoch weitgehend. Zwar finden sich in der Literatur gelegentlich Aussagen, wie etwa, dass sich die TUMT für Behandlung von Hochrisikopatienten eignen würde. Doch eine klinische Studie, die dies belegen würde, konnte nicht identifiziert werden.

ad 5) Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS dienen ausschließlich der Patientensicherheit. In der Literatur ist unstrittig, dass die Expertise des Anwenders für ein gutes Behandlungsergebnis von Bedeutung ist. Von dieser wird ausgegangen, wenn die / der Behandelnde die genannten Verfahren in ausreichender Zahl selbständig durchgeführt hat.

Aus den genannten Gründen ergibt sich aus der Stellungnahme der BÄK kein Änderungsbedarf an dem vorgelegten Beschlussentwurf.

A-1.2.6 Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Der G-BA sieht den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit für die folgenden Verfahren als gegeben an: HoLRP und HoLEP, so dass diese Verfahren in den Leistungskatalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen werden können.

Für die Verfahren VLAP, TmLRP und TUMT wurde durch den G-BA in der Gesamtabwägung der vorliegenden Evidenz, der spezifischen Besonderheiten der Verfahren und der vorhandenen Behandlungsalternativen festgestellt, dass diese Verfahren nicht abschließend beurteilt werden können. Studien, die geeignet sind, die offenen Fragen, insbesondere zur Re-Interventionsrate und zur Eignung für definierte Patientengruppen zu klären, sind grundsätzlich durchführbar und können daher vom G-BA in angemessener Zeit erwartet werden. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ausgesetzt werden.

Zu den Verfahren CLAP und PVP ist die Evidenzlage ebenfalls noch nicht ausreichend, es werden aber aus laufenden Studien Ergebnisse erwartet, die geeignet sind, die Frage nach dem Nutzen zu beantworten. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ebenfalls ausgesetzt werden.

Für die folgenden Verfahren konnte weder ein Nutzen oder eine Notwendigkeit noch eine Wirksamkeit im Vergleich zur Nicht-Behandlung nachgewiesen werden: Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT und TEAP, so dass diese Verfahren für die Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht zu Lasten der GKV angewandt werden können.

A-1.2.7 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die beiden Laserverfahren HoLRP und HoLEP stellen insofern anspruchsvolle Methoden dar, als Therapieerfolg und die Häufigkeit von Komplikationen besonders stark von den Fähigkeiten des Durchführenden abhängen. Die geringere Rate von Komplikationen sowie die kürzere Krankenhausverweildauer und Katheterverweildauer im Vergleich zum Therapiestandard haben an der Nutzenbewertung eine wesentlichen Anteil, so dass in der Konsequenz Anforde-

rungen an die Erfahrungen, Kenntnisse und Fertigkeiten des Durchführenden zu stellen sind. Bisher werden diese Prostataeingriffe überwiegend in stationären Einrichtungen erbracht und die Patienten längere Zeit nachbeobachtet. Zukünftig können sie auch belegärztlich-stationär erbracht werden. Entsprechend den Anforderungen an die Lasertechnologie ist auch eine adäquate technische und sicherheitstechnische Ausstattung zu gewährleisten. Diesem Sachverhalt wird durch gesonderte Qualitätssicherungsvereinbarungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V Rechnung getragen.

A-1.3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	27.09.2001	Antrag der KBV auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (NLVB BPS) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	06.10.2001	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
G-BA	16.11.2004	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der NLVB BPS
	03.06.2008	IQWiG-Abschlussbericht an G-BA
	14.09.2009	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Update-Bewertung (Rapid Report)
	14.12.2009	IQWiG: Update-Bewertung (Rapid Report) an G-BA
UA MB	02.09.2010	Einleitung Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB	04.11.2010	Auswertung der Stellungnahmen und Abschluss der vorbereitenden Beratungen
G-BA	16.12.2010	Abschließende Beratungen und Beschluss
	30.03.2011	Mitteilung des Ergebnisses der Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	20.07.2011	Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 107, S. 2555
	21.07.2011	Inkrafttreten

A-1.4 Fazit

Für folgende Methoden liegen ausreichend Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinischen Notwendigkeit vor:

- **HoLRP, HoLEP**

Bei folgenden Methoden konnte aus den vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit nicht abschließend beurteilt werden, doch es können in absehbarer Zeit Studien zu dieser Fragestellung erwartet werden:

- **CLAP, VLAP, PVP, TmLRP, TUMT**

Bei folgenden Methoden liegen keine Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit vor:

- **Hybrid Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT, TEAP**

A-1.5 Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung des BPS vom 16. Dezember 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 1342), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ werden nach Nummer 16 die folgenden Nummern 17 und 18 eingefügt:

„17. Holmium-Laserresektion (HoLRP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

§ 1 Indikation

Zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) ist zusätzlich zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bzw. Adenomektomie die Holmium-Laserresektion (HoLRP) unter den in § 2 angegebenen Bedingungen zugelassen.

§ 2 Voraussetzungen zur Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) erfolgt auf der Grundlage der Indikationsstellung zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP). Die HoLRP kann dabei alternativ zur TURP eingesetzt werden.

§ 3 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistung nach § 1 kann nur von Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über nachgewiesene Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der HoLRP verfügen. Die Leistungserbringung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist an die Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung gebunden.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

– die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über das Risiko einer notwendigen Re-Intervention, über unerwünschte Wirkungen, über die therapeutische Bedeutung der TURP und über den natürlichen Verlauf des benignen Prostatasyndroms sowie
– die fachgerechte Durchführung des jeweiligen Verfahrens.

§ 4 Dokumentation

(1) Der durchführende Arzt hat zu dokumentieren:

– die Indikationsstellung anhand der in § 2 genannten Voraussetzungen,
– ob es sich um eine Erst- oder Re-Intervention handelt sowie
– welche Menge an Prostatagewebe entfernt wurde.

(2) Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.

18. Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

§ 1 Indikation

Zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) ist zusätzlich zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bzw. Adenomektomie die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) unter den in § 2 angegebenen Bedingungen zugelassen.

§ 2 Voraussetzungen zur Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) erfolgt auf der Grundlage der Indikationsstellung zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP). Die HoLEP kann dabei alternativ zur TURP bzw. Adenomektomie eingesetzt werden.

§ 3 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistung nach § 1 kann nur von Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über nachgewiesene Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der HoLEP verfügen. Die Leistungserbringung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist an die Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung gebunden.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

– die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über das Risiko einer notwendigen Re-Intervention, über unerwünschte Wirkungen, über die therapeutische Bedeutung der TURP und über den natürlichen Verlauf des benignen Prostatasyndroms sowie

– die fachgerechte Durchführung des jeweiligen Verfahrens.

§ 4 Dokumentation

(1) Der durchführende Arzt hat zu dokumentieren:

– die Indikationsstellung anhand der in § 2 genannten Voraussetzungen,

– ob es sich um eine Erst- oder Re-Intervention handelt sowie

– welche Menge an Prostatagewebe entfernt wurde.

(2) Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen."

II. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" werden nach der Nummer 43 die folgenden Nummern 44 bis 51 eingefügt:

„44. Die beiden Hybrid-Laser-Verfahren Kalium Titanyl Phosphat/Neodymium yttrium aluminium garnet (KTP/Nd:YAG) und Kontakt-Laser-Ablation/Visuelle Laser-Ablation (CLAP/VLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

45. Interstitielle Laserkoagulation (ILK) zur Behandlung des BPS

46. Holmium-Laserablation (HoLAP) zur Behandlung des BPS

47. Holmium-Laser Blasenhalsinzision (HoBNI) zur Behandlung des BPS

48. Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA) zur Behandlung des BPS

49. Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (HIFU) zur Behandlung des BPS

50. Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) zur Behandlung des BPS

51. Transurethrale Ethanolablation (TEAP) zur Behandlung des BPS“

III. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ werden die Nummern 15 und 20 gestrichen und ersetzt durch die Formulierung „nicht besetzt“.

IV. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“ werden nach Nummer 4 die Nummern 5 bis 9 angefügt:

„5. Kontakt-Laserablation (CLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist bis zum 31. Dezember 2016 beantwortet werden.

6. Visuelle Laserablation (VLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist bis zum 31. Dezember 2016 beantwortet werden.

7. Photoselektive Vaporisation (PVP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist bis zum 31. Dezember 2016 beantwortet werden.

8. Thulium-Laserresektion (TmLRP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist bis zum 31. Dezember 2016 beantwortet werden.

9. Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist bis zum 31. Dezember 2016 beantwortet werden."

V. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

A-2 Tragende Gründe zum Beschluss vom 14. April 2011 über eine Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010

A-2.1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte mit Beschluss vom 16. Dezember 2010 die Holmium-Laserresektion der Prostata (HoLRP) und die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) als neue Methoden anerkannt, die ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden dürfen. Mit Schreiben vom 30. März 2011 hat das Bundesministerium für Gesundheit den Beschluss nicht beanstandet, ihn jedoch mit der Auflage verbunden, dass der G-BA durch eine Ergänzung der Richtlinie an geeigneter Stelle klarstellt, dass die Anwendung der HoLRP und die HoLEP in der vertragsärztlichen Versorgung die Gewährleistung einer intensivmedizinischen Notfallversorgung und eine Nachbeobachtung erfordern.

A-2.2 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

Für die Anwendung der beiden Laserverfahren HoLRP und HoLEP in der vertragsärztlichen Versorgung ist neben den bereits am 16. Dezember 2010 beschlossenen Eckpunkten zur Qualitätssicherung die Gewährleistung einer intensivmedizinischen Notfallversorgung und eine Nachbeobachtung erforderlich. Diese Regelung wird in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgenommen, damit auch nach dem Richtlinientext Klarheit darüber besteht, dass die beiden vorgenannten Laserverfahren künftig in der Regel belegärztlich-stationär erbracht werden dürfen.

A-2.3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	27.09.2001	Antrag der KBV auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (NLVB BPS) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	06.10.2001	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
G-BA	16.11.2004	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der NLVB BPS
	03.06.2008	IQWiG-Abschlussbericht an G-BA
	14.09.2009	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Update-Bewertung (Rapid Report)
	14.12.2009	IQWiG: Update-Bewertung (Rapid Report) an G-BA
UA MB	02.09.2010	Einleitung Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB	04.11.2010	Auswertung der Stellungnahmen und Abschluss der vorbereitenden Beratungen
G-BA	16.12.2010	Beratungen und Beschluss

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	30.03.2011	Mitteilung des Ergebnisses der Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nichtbeanstandung mit Auflage
UA MB	07.04.2011	Beratung der Auflage des BMG
G-BA	14.04.2011	Abschließende Beratungen und Beschluss
	20.07.2011	Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 107, S. 2557
	21.07.2011	Inkrafttreten

A-2.4 Beschluss über eine Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Qualitätssicherung der Anwendung der Holmium-Laserresektion der Prostata und der Holmium-Laserenukleation der Prostata zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms vom 14. April 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. April 2011 beschlossen, seinen Beschluss vom 16. Dezember 2010 über die Änderung von Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 1342), wie folgt zu ändern:

I. Dem Absatz 1 des § 3 der unter Punkt I aufgeführten neuen Nummer 17 wird folgender Satz angefügt:

> „Für die Anwendung der HoLRP ist die Gewährleistung einer intensivmedizinischen Notfallversorgung und eine Nachbeobachtung erforderlich.“

II. Dem Absatz 1 des § 3 der unter Punkt I aufgeführten neuen Nummer 18 wird folgender Satz angefügt:

> „Für die Anwendung der HoLEP ist die Gewährleistung einer intensivmedizinischen Notfallversorgung und eine Nachbeobachtung erforderlich.“

Die Tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Für den Vorsitzenden

Schmacke

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Dezernat 1 - Leistungsevaluation

KBV

Herbert-Lewin-Str. 3
50931 Köln
Postfach 41 05 40
50865 Köln
Dr. Paul Rheinberger
Telefon 0221-4005-0
Durchwahl 0221-4005-328
Telefax 0221-4005-176

27. September 2001

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"
Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung Geschäftsführung		
Eingang 27.9.01		
AZ: B30		
erl. am:	von:	
Brief/Fax	Tel.	z.K.

→ AA/AB

Ihr Schreiben vom

Ihr Zeichen

Unser Zeichen
(bitte in der Antwort angeben)
B 30
Dr.R/koe

Antrag auf Überprüfung der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt hiermit die Überprüfung der nicht metikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

Hintergrund der Erkrankung:
Die benigne Prostatahyperplasie gehört zu den häufigsten Erkrankungen bei Männer ab 60 Jahren mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 25 bis zu 50%. Die wesentlichen Komplikationen einer BPH stellen ein akuter Harnverhalt, chronische Niereninsuffizienz, Harnwegsinfekte, Blasendekompensationen und Blasensteine dar, es fehlen jedoch international anerkannte Definitionen, welche Symptome wann in welcher Stärke eine BPH ausmachen. Hinzu kommt, dass die betroffenen Männer die Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch die auftretenden Symptome unterschiedlich beurteilen.

Zum Medizinischen Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit der operativen Therapien:
Als operative Standardbehandlung zur Behandlung der BPH wird die TURP (transurethale Prostataresektion) / TUIP (transurethale Inzision der Prostata) bzw. die offene Prostatektomie angesehen. Diese Verfahren können im ambulanten vertragsärztlichen Bereich zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden. Trotz einer Verbesserung der BPH-Symptomatik sind die spezifischen Nebenwirkungen (z.B. Inkontinenz, Beeinträchtigung der Sexualfunktionen) dieser Verfahren oft erheblich,

so dass verstärkt eine Reihe von (minimal-invasiven) Verfahren angewandt werden, die zu den Standardverfahren in Konkurrenz stehen, u.a.:

- VLAP (visual laser ablation of the prostate - Laservaporisation und -koagulation unter Sicht)
- ILC (interstitielle Laserkoagulation)
- LITT (interstitielle Laserthermotherapie)
- Hyperthermie
- NE-TUMT (Niedrig Energie - transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT, TUMT 2.0))
- HE-TUMT (Hoch Energie - transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT 2.5))
- TUNA (transurethale Nadelablation)
- HIFU (high intensity focused ultrasound - hochenergetischer fokussierter Ultraschall)
- TULIP (transurethrale ultraschallgesteuerte laserinduzierte Prostatektomie)

Mit Beschluss des Bundesausschusses vom 16.02.1994, gültig seit dem 25.03.1994 sind die "Hyperthermiebehandlung der Prostata", die "Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata" und die "Thermotherapie der Prostata (z.B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT)" aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen. Zur TUNA, zur HIFU und zur TULIP liegen keine expliziten Beschlüsse des Bundesausschusses vor, diese Methoden sind jedoch bisher ebenfalls keine Leistungen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung, da der Bundesausschuss zuvor eine entsprechende Empfehlung abgegeben haben muss.

Insbesondere zur VLAP und zur NE-TUMT liegen nach den Beschlüssen von 1994 eine Reihe Veröffentlichungen z.B.: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] vor, die vermuten lassen, dass es sich hierbei mittlerweile um Methoden handelt, die für die Erbringung in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung geeignet sind. Auch die Deutsche Gesellschaft für U-

[1] Pientka L. Minimal-invasive Therapie des benignen Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom). 1998

[2] D. L. Floratos, L. A. Kiemeney, C. Rossi, B. B. Kortmann, F. M. Debruyne, and J. J. de La Rosette. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 165 (5):1533-1538, 2001.

[3] J. L. Donovan, T. J. Peters, D. E. Neal, S. T. Brookes, S. Gujral, K. N. Chacko, M. Wright, L. G. Kennedy, and P. Abrams. A randomized trial comparing transurethral resection of the prostate, laser therapy and conservative treatment of men with symptoms associated with benign prostatic enlargement: The CLasP study. *J Urol* 164 (1):65-70, 2000.

[4] E. A. Francisca, F. C. d'Ancona, J. C. Hendriks, L. A. Kiemeney, F. M. Debruyne, and J. J. de La Rosette. A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results. *Eur Urol* 38 (5):569-575, 2000.

[5] M. R. Fraundorfer, P. J. Gilling, K. M. Kennett, and N. G. Dunton. Holmium laser resection of the prostate is more cost effective than transurethral resection of the prostate: results of a randomized prospective study. *Urology* 57 (3):454-458, 2001.

[6] S. R. Keoghane, K. C. Lawrence, A. M. Gray, H. A. Doll, A. M. Hancock, K. Turner, M. E. Sullivan, O. Dyar, and D. Cranston. A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. *BJU Int* 85 (1):74-78, 2000.

[7] W. B. Shingleton, F. Terreil, D. L. Renfroe, J. M. Kolski, and J. E. Fowler, Jr. A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 54 (6):1017-1021, 1999.

[8] HW Asbach Transurethale Mikrowellen-Thermotherapie der Prostata (TUMT) Statusbericht 10/99

rologie[9] sieht einige dieser Verfahren, je nach Stadium der BPH, als Alternative zu den Standardverfahren an. Zur TUMT, zur TUNA, zur ILC und zur VLAP wurden Empfehlungen des im Jahre 2000 durchgeführten und von der WHO[10] gesponserten internationalen Kongresses zur BPH ausgesprochen.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt daher die Überprüfung der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger

Anlagen:

- Leitlinie der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-Syndroms. Urologe[A] 38(5) 529-536 1999
- Pientka L. Minimal-invasive Therapie des benignen Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom). 1998
- Auszug aus: 5. Int. Consultation of BPH 25-28.06.00 Paris cosponserd WHO UICC (Int. Union against Cancer)

[9] Leitlinie der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-Syndroms. Urologe[A] 38(5) 529-536 1999

[10] 5. Int. Consultation of BPH 25-28.06.00 Paris co sponserd WHO UICC (Int. Union against Cancer)

A-3.2 Prüfung der Beschlüsse durch das Bundesministerium für Gesundheit

30/03/2011 16:27 030206404847 BMG ABT.2 S. 01/03

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Ulrich Orlowski
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330
FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847
E-MAIL ulrich.orlowski@bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

213-21432-33
Berlin, 30. März 2011

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gemäß § 91 SGB V vom 16. Dezember 2010
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung sowie der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Nicht medikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei nichtmedikamtentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 16. Dezember 2010 werden nicht beanstandet und können daher in Kraft treten.

Die Nichtbeanstandung des Beschlusses zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird mit folgender Auflage verbunden:

Der G-BA stellt entsprechend seiner eigenen medizinisch-fachlichen Einschätzung durch eine Ergänzung der Richtlinie an geeigneter Stelle klar, dass die Anwendung der Holmium-Laserresektion (HoLRP) und der Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) die Gewährleistung einer intensivmedizinischen Notfallversorgung und eine Nachbeobachtung erfordern und daher in der vertragsärztlichen Versorgung ggf. nur belegärztlich erbracht werden kann.

Begründung:

Auf das Nachfrageschreiben des BMG vom 28. Januar 2011 hin hat der G-BA mit Schreiben vom 10. Februar 2011 bestätigt, dass die Aufnahme der beiden neuen Methoden HoLRP und HoLEP in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung erfolgt ist, um eine belegärztliche Behandlung durch Vertragsärztinnen und -ärzte zu ermöglichen. Eine intensivmedizinische Notfallversorgung während Behandlung und Nachbeobachtung müssten gewährleistet sein. Ausweislich der tragenden Gründe solle diesem Sachverhalt durch gesonderte Qualitätssicherungsvereinbarungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V von KBV und GKV-SV als Partner des Bundesmantelvertrages Rechnung getragen werden. Daher sei es nach Auffassung des G-BA nicht erforderlich, diese Anforderungen mit in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) aufzunehmen.

Bei der Aufnahme einer nur belegärztlich-stationär erbringbaren Methode in die MVV-RL handelt es sich um ein Novum, da die Richtlinie bisher die Aufnahme von Methoden in die ambulante vertragsärztliche Versorgung regelt. Im Hinblick darauf, dass nach der Rechtsprechung des BSG die Regelungen des Vertragsarztrechts und damit auch das Verbot mit Erlaubnisvorbehalt in § 135 Abs. 1 SGB V grundsätzlich auch für die belegärztliche Tätigkeit von Vertragsärzten gelten (vgl. Urteile des BSG vom 17.03.2010, B 6 KA 3/09 R, und vom 13.11.1996, 6 RKa 31/95), bestehen keine rechtlichen Einwände, wenn der G-BA hier eine neue Methode in die MVV-RL aufnimmt, die nach seiner Einschätzung nur belegärztlich-stationär erbracht werden kann.

Es ist jedoch gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V zudem die Aufgabe des G-BA, in seiner Richtlinie die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung zu regeln, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern. Wenn wie hier nach eigener Einschätzung des G-BA eine intensivmedizinische Notfallversorgung während Behandlung und Nachbeobachtung gewährleistet sein müssen, bedarf es einer entsprechenden Regelung in seiner Richtlinie. Dies ist aus Gründen der Transparenz und Rechtssicherheit geboten, insbesondere wenn im Vergleich mit den anderen in die MVV-RL aufgenommenen Methoden bei der HoLRP und HoLEP die Besonderheit besteht, dass diese nur belegärztlich erbracht werden darf. Es bleibt den Bundesmantelvertragspartnern im Übrigen unbenommen die näheren Anforderungen nach § 135 Abs. 2 SGB V zu vereinbaren.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Ulrich Orlowski

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann binnen eines Monats nach Zugang schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle beim Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Försterweg 2 - 6, 14482 Potsdam Klage erhoben werden.

27/06/2011 12:12 030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/01

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 27. Juni 2011
AZ 213 - 21432 – 33

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 14.04.2011
hier: Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Qualitätssicherung der Anwendung der Holmium-Laserresektion der Prostata und der Holmium-Laserenukleation der Prostata zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 14. April 2011 zur Änderung des Beschlusses vom 16. Dezember 2010 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Langenbucher

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heisbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 6, RB 23 Richtung Euskirchen)

B Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS

B-1 Einleitung

Der G-BA beauftragte das IQWiG mit Beschluss vom 16. November 2004 die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum Einsatz der verschiedenen nichtmedikamentösen, lokalen Behandlungsmethoden der benignen Prostatahyperplasie (BPH) vorzunehmen (s. Kapitel B-10.1).

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 30. Juli 2008 veröffentlicht (s. Kapitel B-10.2). Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

Im Februar 2009 hat sich der UA MB darauf verständigt, künftig den in der deutschsprachigen Fachwelt favorisierten Begriff „Benignes Prostatasyndrom“ (BPS) zu verwenden, da der im Antrag verwendete Begriff den Beratungsgegenstand des G-BA in unzutreffender Weise eingrenzt. Dieser im Beratungsantrag von 2001 (s. Kapitel A-1.1) genutzte Terminus „Benigne Prostatahyperplasie“ (gutartige Prostatavergrößerung) rekurriert auf eine historische, nicht mehr verwendete Diagnose, da die Größe der Prostata nur begrenzt Einfluss darauf hat, ob und wie stark ein Mann Beschwerden beim Wasserlassen hat. Das BPS umfasst definitionsgemäß sowohl die entsprechende Symptomatik (internat.: Lower Urinary Tract Symptoms), die Prostatavergrößerung (internat.: Benign Prostatic Enlargement) als auch die Obstruktion (internat.: Bladder Outlet Obstruction).

Die im vorgenannten IQWiG-Bericht bewertete Literatur wurde mittels einer Recherche erfasst, die vom IQWiG letztmalig am 13. Dezember 2007 aktualisiert wurde. Im September 2009 beauftragte der G-BA (durch Entscheidung im zuständigen Unterausschuss Methodenbewertung) das IQWiG mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der zwischenzeitlich erschienen Literatur (s. Kapitel 0). Dieser Rapid Report wurde am 11. Januar 2010 veröffentlicht (s. Kapitel B-10.4) und ebenfalls als eine Grundlage für Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der NLVB BPS genutzt. Der G-BA hat die Bewertung des IQWiGs im Rapid Report nachvollzogen und die Einhaltung der methodischen Vorgaben des IQWiG festgestellt.

Die Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens gemäß § 135 SGB V (s. Kapitel B-10.5.3) sowie gemäß § 137c SGB V (s. Kapitel B-10.5.6) wurden bei den Beratungen berücksichtigt. Die anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens gemäß § 135 SGB V von den Stellungnehmern benannten Quellen wurden dem IQWiG zur Auswertung vorgelegt. Die anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V von den Stellungnehmern benannten Quellen wurden vom UA MB ausgewertet (s. Kapitel B-10.5.6.2).

B-2 Medizinische Grundlagen[1]

Hintergrund

Störungen bei der Entleerung der Blase treten bei älteren Männern relativ häufig auf. In der Vergangenheit wurden diese Störungen manchmal auch ohne genauere Diagnostik auf eine gutartige Vergrößerung der Prostata zurückgeführt und entsprechend therapiert. Vor diesem Hintergrund ist der Begriff „benigne Prostatahyperplasie“ (BPH) zu einer allgemeinen Bezeichnung für symptomatische Blasenentleerungsstörungen des älteren Mannes geworden. Mittlerweile hat sich aber gezeigt, dass die Größe der Prostata keinen berechenbaren Einfluss auf Beschwerden bei der Entleerung der Blase hat, wegen derer Männer typischerweise einen Arzt aufsuchen. Es gibt Männer, die bei kleiner Prostata starke obstruktive oder irritative Entleerungsstörungen haben. Und es gibt Männer, die trotz stark vergrößerter Prostata keinerlei Beschwerden verspüren. Diese abgeschwächte Bewertung der Hyperplasie schlägt sich auch in der heutigen Terminologie nieder. Für Symptome des unteren Harntrakts wird auch im Deutschen oft das aus dem Englischen stammende Akronym LUTS verwendet (für: Lower Urinary Tract Symptoms). Diese Symptome empfindet jedoch nicht jeder Mann als behandlungsbedürftig. Das Beschwerdebild symptomatischer Störungen der Blasenentleerung mit einem Behandlungswunsch wird heute als „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) bezeichnet, um der individuell sehr unterschiedlichen Relation zwischen Symptomen, der Größe der Prostata und der Harnabflussbehinderung besser Rechnung zu tragen [1]. Der Begriff BPH sollte heute dem entsprechenden Befund einer feingeweblichen Diagnose vorbehalten bleiben, die Symptomatik wird mit diesem Begriff nicht beschrieben. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Bericht ausschließlich der Begriff „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) verwendet.

Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz des BPS. So zeigte beispielsweise die Herner LUTS-Studie, dass bei den 50 bis 59-Jährigen etwa 20 % aller Männer mittlere bis schwere Symptome auf dem International Prostatic Symptom Score (IPSS) angaben. In der Gruppe der über 70-Jährigen waren es im Vergleich dazu etwa 40 % [2]. Unterschiedliche Risikofaktoren wie eine genetische Prädisposition, Alkoholkonsum, Rauchen, Hypertonie und Diabetes wurden in Studien untersucht, die gefundenen Zusammenhänge sind jedoch schwach und inkonsistent, so dass sich derzeit keine praktischen Konsequenzen aus diesen Untersuchungen ableiten lassen [3]. Das benigne Prostatasyndrom wird mit zunehmendem Alter bei Männern recht häufig [4]. Während in der Altersgruppe der 45 bis 49-jährigen Männer pro Jahr nur etwa 3 Fälle pro 1000 Männer auftreten, kommt es in der Altersgruppe der über 75 bis 79-Jährigen zu 38 Fällen pro 1000 Männer und Jahr [4].

Für einen 45-jährigen symptomfreien Mann beträgt die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren seines Lebens an einem BPS zu erkranken noch unter 10 %; innerhalb von 30 Jahren beträgt es aber etwa 45 % [4]. Obwohl das BPS eine häufige Erkrankung ist, stellt es keine relevante Todesursache dar. Etwa 1 von 100 000 Männern verstirbt in westlichen Ländern heutzutage am BPS. Seit den 1950er Jahren ist diese Rate in Deutschland um etwa 95 % gesunken [5].

Symptomatik

Klinisch unterscheidet man irritative und obstruktive Symptome. Irritative Symptome entstehen durch eine gestörte Speicherfunktion der Harnblase. Hierzu zählen u. a. der imperative

[1] Text und Verweise auf Zitate übernommen aus dem Abschlussbericht des IQWiG vom 30. Juli 2008 (dort aus Kapitel 1: Hintergrund)

Harndrang sowie das häufige Wasserlassen (Pollakisurie) bzw. das nächtliche Wasserlassen (Nykturie) und die Dranginkontinenz. Obstruktive Symptome entstehen durch eine gestörte Harnblasenentleerung und zeigen sich klinisch u. a. als abgeschwächter Harnstrahl, Nachträufeln, Verlängerung der Miktionszeit, Startverzögerung bei der Miktion oder durch eine unvollständige Harnblasenentleerung bis hin zum Harnverhalt. Beide Formen der Symptome können in unterschiedlicher Konstellation auftreten und in ihrer Ausprägung progredient sein. Die durch das BPS verursachten Folgeerscheinungen können lange asymptomatisch verlaufen und trotzdem schwere Schäden am oberen und unteren Harntrakt verursachen. Hierzu zählen u. a. wiederholte Harnwegsinfekte, Blasensteine, Blasenatonie sowie die Harnrückstauung in die Nieren und eine nachfolgende u. U. bleibende Einschränkung der Nierenfunktion [6].

Standarddiagnostik

Bei der außerordentlichen Symptomenvielfalt des BPS wird nur auf der Basis einer Stufendiagnostik eine Therapieempfehlung ausgesprochen [1]

1. Anamnese einschließlich einer genauen Medikamentenanamnese
2. IPSS oder vergleichbare Symptomscores
3. Körperliche Untersuchung mit digito-rektaler Untersuchung (DRU)
4. Laboruntersuchungen:
   - Serum-Kreatinin
   - Prostataspezifisches Antigen (PSA) (bei einem Lebensalter von über 50 Jahren), wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (dies allerdings derzeit fakultativ)
   - Urinstatus und Urinsediment
5. Uroflowmetrie
6. Restharnbestimmung
7. Uro-Sonographie (Nieren, Blase, Prostata [vorzugsweise Transurethraler Ultraschall (TRUS)])

Konservative Therapie

Kontrolliertes Zuwarten

Kontrolliertes Zuwarten (engl. Watchful Waiting [WW]) ist eine Strategie, bei der die Symptomentwicklung ohne aktive Therapie beobachtet wird. Sie gilt als häufigste Behandlungsalternative für Patienten mit leichten bis mäßigen Beschwerden [7]. Der natürliche Verlauf des BPS zeigt durchschnittlich eine leichte Progredienz. Die Symptomatik kann jedoch in einigen Fällen auch rückläufig sein und von symptomarmen Intervallen unterbrochen werden [8]. In einer Studie von Wasson et al. zeigt sich, dass die Symptome im 3-Jahres-Verlauf bei über einem Drittel der Patienten rückläufig sind. Dabei ist die durchschnittliche Verbesserung in der Gruppe mit den höheren Anfangs-Symptom-Werten sogar geringfügig stärker [9]. Dieselbe Studie weist jedoch bei Männern mit stärkerer Anfangssymptomatik einen stärkeren Effekt der TURP im Vergleich zum kontrollierten Zuwarten auf [9]. Restharnwerte über 100 ml schließen laut der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Leitlinie die Option des kontrollierten Zuwartens aus [8].

Medikamentöse Therapie

Die Indikation zur medikamentösen Therapie wird zumeist bei moderaten Beschwerden gestellt. Ziel ist eine Linderung der Symptomatik. Klinische Messwerte werden gar nicht oder nur

geringfügig beeinflusst. Als Medikamente werden Alpha-Rezeptoren-Blocker sowie 5-Alpha-Reduktase-Hemmer entweder als Monotherapie oder auch in Kombination eingesetzt. Als Nebenwirkungen werden negative Einflüsse auf die Sexualfunktion im ersten Jahr (5-Alpha-Reduktase-Hemmer) sowie Schwindel, Kopfschmerzen, grippale Symptome sowie eine Erniedrigung des Blutdrucks (Alpha-Rezeptoren-Blocker) beschrieben [8;10].

Indikation zur operativen Therapie

Eine Indikation zur operativen Therapie stellt sich, wenn die Möglichkeiten einer konservativen Therapie ausgeschöpft sind bzw. sich die subjektiven und objektiven Parameter nicht ausreichend verbessern lassen bzw. diese progredient sind. In der Leitlinie der AWMF sind keine expliziten Indikationen für eine operative Therapie formuliert. Operative Alternativen werden hier als Option für die Patienten beschrieben, bei denen eine konservative Therapie nicht indiziert ist [8].

Als Kontraindikation zur konservativen Therapie werden angeführt:

- rezidivierender Harnverhalt,
- rezidivierende Harnwegsinfektionen,
- konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien,
- Harnblasenkonkremente, − Dilatation des oberen Harntraktes, − eingeschränkte Nierenfunktion oder
- Niereninsuffizienz durch benigne Prostataobstruktion (BPO) [8].

Standardverfahren der operativen Therapie einer gutartigen Prostatavergrößerung

Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)

Die Transurethrale Resektion der Prostata gilt als die Standardmethode zur Behandlung des BPS [8;11]. Der Eingriff wird vorwiegend im stationären Setting in Spinal- oder Allgemeinnarkose durchgeführt. Eine perioperative Antibiotikagabe wird empfohlen [12]. Bei diesem endoskopischen Verfahren wird unter Sicht ein Resektionsinstrument über die Harnröhre in die Prostataloge eingeführt. Mit einer Resektionsschlinge wird unter Sicht und ständiger Spülung mit halb-isoosmolarer Lösung während der Operation mit Hochfrequenzstrom Prostatagewebe abgehobelt bzw. -geschnitten. Als wichtige Orientierungspunkte dienen dem Operateur der Blasenhals, der Samenhügel und der externe Schließmuskelbereich. Bei der Resektion ist eine systematische Vorgehensweise wesentlich. Entsprechend der Anatomie der Prostata unterteilt sich die Resektion meist in 4 Teilabschnitte: Mittellappenresektion bis zum Samenhügel (Kollikel), parakollikuläre Resektion, Resektion der Seitenlappen und ventraler Anteile sowie der apikalen und erneut der parakollikulären Anteile [12]. Mit der gleichen Schlinge werden auch blutende Gefäße koaguliert. Die abgetragenen Gewebespäne werden aus der Harnblase und Prostataloge herausgespült und zur feingeweblichen Untersuchung versendet. Nach dem Eingriff wird für 2 – 5 Tage ein transurethraler Harnblasenkatheter eingelegt. Dieser wird in der ausresezierten Prostataloge zur Blutstillung geblockt und ermöglicht eine Dauerspülung des Operationsgebietes sowie einen kontinuierlichen Urinabfluss. Perioperativ können eine Einschwemmung von Spülflüssigkeit (TUR [Transurethrale Resektion]-Syndrom, Beschreibung s. u.) oder therapiebedürftige Blutungen bis zur Transfusionspflichtigkeit auftreten. Mögliche postoperativ auftretende Ereignisse sind Inkontinenz, Impotenz, Dysurie, Harnröhrenengen sowie eine retrograde Ejakulation und erektile Störungen mögliche Komplikationen, die jedoch unterschiedlich häufig auftreten.

Die TURP wird unbestritten als Standard anerkannt [13] und ist das Verfahren, mit dem andere Methoden verglichen werden sollen [8]. So heißt es in der Leitlinie der deutschen Urologen, es seien mit der TURP gegenüber Alternativverfahren („minimalinvasive Verfahren“) bessere

„postoperative Miktionsparameter“ zu erzielen. Einer erhöhten Rate von TUR-Syndromen, Blutungsrisiken und notwendigen Transfusionen nach einer TURP stünden längere Heilungsphasen nach Alternativverfahren gegenüber [8]. Auch der HTA-Bericht der Agency of Healthcare Research and Quality (AHRQ) [14] akzeptiert die TURP als Standardverfahren, gegen das minimalinvasive Alternativen untersucht werden müssen. In diesem Bericht werden darüber hinaus Weiterentwicklungen der TURP als „Variationen“ des Standardverfahrens betrachtet. Im vorliegenden Bericht werden diese als „Modifikationen“ bezeichnet und im Folgenden beschrieben.

Modifikationen der TURP:

− *Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata (TVP)*

Bei der TVP, auch TUVP oder TUEVP abgekürzt (im vorliegenden Bericht wird die Bezeichnung TVP verwendet), wird statt einer Schlingenresektion eine Rollensonde eingesetzt. Sie wird in manchen systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Gesundheitstechnologie-Bewertungen (Health Technology Assessments [HTAs]) als Modifikation der konventionellen TURP betrachtet [10;15]. Bei der TVP kommt die Vaporisation zum Einsatz. Hierbei wird bei Temperaturen von über 300 °C Gewebe verdampft [16]. Dadurch sollen nur geringe Blutungen entstehen. Koagulationsbedingte Schließmuskelschäden in Form einer Harninkontinenz sind möglich, postoperativ können zudem auch länger anhaltende Dranginkontinenzen auftreten [17]. Im Vergleich zur TURP und zur im Folgenden beschriebenen TUVRP fehlt das resezierende Element (s. Kapitel B-3.4.1). Die Indikation zur TVP wird grundsätzlich wie bei der TURP im Falle einer relevanten subvesikalen Obstruktion gestellt. In der Literatur findet sich die Aussage, dass diese Methode wegen der geringeren Neigung zu intraoperativen Blutungen bevorzugt bei Hochrisikopatienten eingesetzt wird [17].

− *Transurethrale Elektrovaporesektion der Prostata (TUEVRP)*

Auch die TUEVRP (Synonym: Transurethrale Vaporesektion der Prostata [TUVRP]) ist eine Modifikation der TURP. Bei diesem Verfahren wird die Vaporisation mit der Resektion in einer Schlinge kombiniert. Die einer Resektion nachfolgende Vaporisierung soll Blutungskomplikationen reduzieren. Als vorteilhaft wird hierbei angesehen, dass grundsätzlich Prostatagewebe für eine weitergehende histologische Aufarbeitung gewonnen werden kann.

− *Bipolare transurethrale Resektion*

Beim bipolaren Schneiden fließt der Strom nicht mehr über den Patientenkörper zu der in der Regel am Oberschenkel befestigten Neutralelektrode, sondern wird direkt über eine zweite, dickere Schlinge abgeleitet [18]. Wegen dieser dicht aneinander liegenden Schlingen ist es nicht mehr notwendig, elektrolytfreie Spülflüssigkeit zu verwenden [19]. Bei einer weiteren Modifikation wird eine kugelförmige Neutralelektrode an den Zu- und Abführungsdrähten der Schlinge verwendet. Dabei kommt es zu einer Plasmaschicht um die Schlinge, die zum Schneiden ausreicht. Als Energiequelle dient ein Hochfrequenzstromgenerator. Durch den Einsatz physiologischer Kochsalzlösung als Spülmedium kann die Möglichkeit des Auftretens eines TUR-Syndroms verhindert werden [18]. Intravasale Flüssigkeitsverschiebungen können jedoch trotzdem entstehen.

Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

Bei diesem Verfahren wird lediglich mit einer Hakensonde bei 5 und 7 Uhr beginnend am Blasenhals das Prostatagewebe eingeschnitten. Die Inzision wird bis zum Samenhügel und so lange in die Tiefe fortgeführt, bis die Struktur der Prostatakapsel zur Darstellung kommt.

Die Indikation wird bei kleinen Prostatae bis 20 – 30 g gestellt, zudem sind die Patienten häufig deutlich jünger als bei der konventionellen TURP. Es wird gemeinhin davon ausgegangen, dass wesentliche Komplikationen mit denen der TURP vergleichbar sind, offenbar jedoch viel seltener aufträten. Therapiebedürftige Blutungen seien eine Rarität. Der eingelegte Spülkatheter verbleibt zwischen 8 Stunden und 5 Tagen [20].

Bei der TURP, ihren beschriebenen Modifikationen und der TUIP kann es grundsätzlich zu einem TUR-Syndrom kommen. Bei diesem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis folgt aus einem Übertritt von elektrolytfreier Spülflüssigkeit in den Blutkreislauf eine Verschiebung der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz [12]. Aufgrund eingeschwemmter elektrolytfreier Spülflüssigkeit in den Blutkreislauf kann es bspw. zu Blutdruck- und Herzrhythmusveränderungen bis hin zu einem Kreislaufschock oder Koma kommen, sodass dieses unerwünschte Ereignis lebensbedrohlich sein kann [12]. Ein TUR-Syndrom kann bei allen Verfahren auftreten, bei denen Hochfrequenzstrom und osmotisch korrigierte Lösungen zum Einsatz kommen, wenn aufgrund zu tiefer Resektion im Kapselbereich Venen eröffnet werden, über die im Verlauf der Operation Spülflüssigkeit in größerer Menge absorbiert wird. Der nachfolgenden Beschreibung weiterer Verfahren sei bereits vorweggenommen, dass bei Lasertechniken das Auftreten eines TUR-Syndroms ausgeschlossen ist, da hier zumeist Kochsalz-Lösungen verwendet werden. Eine Ausnahme bildet der Holmium-Laser, da bei dieser Technik entweder mit Kochsalz oder osmotisch korrigierten Lösungen gearbeitet wird. Ein TUR-Syndrom ist bei Verfahren wie dem HIFU, der TUNA oder TUMT ebenfalls ausgeschlossen.

Offene Adenomenukleation

Im Gegensatz zu den transurethralen Operationen (TURP, TVP, TUIP, TUVRP) handelt es sich bei der offenen Adenomenukleation um einen schnittoperativen Eingriff über eine Unterbauchlaparotomie [21]. Die Indikation stellt sich bei großen Prostatae ab einer Größe von ca. 80 g; dies ist jedoch nicht als strikte Grenze anzusehen, ab der offen operiert wird. Das Spektrum möglicher Komplikationen ist mit Ausnahme des TUR-Syndroms im Wesentlichen vergleichbar mit dem der TURP. Der eingelegte Spülkatheter verbleibt zwischen 5 – 7 Tage [8].

Lasertechnologie: Effekte der Laserbehandlung auf das Prostatagewebe

Der wesentliche Effekt des Laserstrahls im Gewebe ist die Absorption, d. h., die Intensität der Absorption bestimmt die Laserwirkung im Gewebe [16;22]. Wird der Laserstrahl im Gewebe absorbiert, entsteht Wärme. Darauf beruhen die Effekte der Koagulationsnekrose, der Vaporisation und der Karbonisation. Bei der Koagulationsnekrose wird das behandelte Gewebe (bei Einsatz eines Neodymium-YAG-Lasers [Nd:YAG-Laser]) erst nach einiger Zeit resorbiert oder abgestoßen. Eine Volumenreduktion tritt somit erst verzögert ein. Technisch wird ein möglichst großes Areal der Prostata mit mehr als 60°C erhitzt, die Proteine werden dabei irreversibel denaturiert. Wie bereits oben beschrieben, wird bei der Vaporisation an der urethralen Oberfläche bei einer höheren Leistungsdichte mit deutlich höheren Temperaturen (> 300 °C) das Gewebe verdampft. Die Eindringtiefe ist im Gegensatz zu einer induzierten Koagulationsnekrose wesentlich geringer. Eine Karbonisation entsteht bei höherer Temperatur oder länger dauernder Einwirkung in Gegenwart von Sauerstoff. Es kommt zum Verbrennen bzw. zum Verkohlen des oberflächigen Gewebes. Dies soll dann vermieden werden, wenn ein tieferes Eindringen des Laserstrahls möglich sein soll, da an der Kohle-schicht die Laserstrahlung weitgehend absorbiert wird [16]. Unerwünschte Effekte, die im Zusammenhang mit der Lasertechnologie häufig genannt werden, sind Entzündungen des Harntraktes. Daher wird häufig eine perioperative Antibiotikagabe empfohlen [23].

Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)

Die Visuelle Laserablation der Prostata wird in einer koagulativen Technik durchgeführt, mit der überwiegend Koagulationsnekrosen induziert werden (Laserwellenlänge mit schlecht absorbierbaren Eigenschaften, geringe Leistungsdichte, große Divergenz des Laserstrahls an der Faserspitze). Die Laserkoagulation erfolgt mit dem Nd:YAG-Laser in der Quadrantentechnik (häufig mit zusätzlichen überlappenden Koagulationen zwischen den Quadranten) [24;25] vorwiegend im Nonkontaktmodus. Der Wahl der jeweiligen Laserfaser wird bezogen auf das Outcome eine nachrangige Bedeutung beigemessen. Technische Modifikationen mit einer höheren Leistungsdichte führten nur zu einer sehr begrenzten Vaporisation der Oberfläche, die aber gleichzeitig mit einer Einbuße der Eindringtiefe assoziiert war

[26]. Insgesamt kann die Menge koagulierten Gewebes, das nicht vollständig resorbiert oder abgestoßen wird, potenziell zu Obstruktionen und damit zu längeren Katheterverweildauern führen. Die in diesem verbleibenden Gewebe häufig sekundär ablaufenden Entzündungsreaktionen zeigen sich klinisch in Dysurie, und Harndrang. Es wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass durch die reine Koagulation die VLAP sehr selten zu Blutungen oder gar zu lebensbedrohlichen Komplikationen führt [22]. Die Indikation zur VLAP wird grundsätzlich genauso wie bei der TURP im Falle einer relevanten subvesikalen Obstruktion gestellt. Einen klar definierten Patientenkreis gibt es allerdings nicht. In der Praxis geht man bislang davon aus, dass präoperativ folgende Aspekte gegeneinander abzuwägen seien: die vergleichsweise höhere Versagerquote und der protrahierte Heilungsverlauf gegen das geringere Risiko einer Bluttransfusion. Es wird angenommen, dass für Patienten mit erheblichen kardiopulmonalen Erkrankungen dieses Verfahren u. U. eine mögliche Alternative darstellen könnte. Durchführbar wäre der Eingriff im stationären Setting zumindest in Spinal- oder Intubationsnarkose.

Interstitielle Laserkoagulation (ILK)

Bei der Interstitiellen Lasertherapie werden innerhalb der Prostatadrüse ebenfalls Koagulationsnekrosen erzeugt. Als Effekt werden die nekrotischen Anteile resorbiert und das Organ schrumpft. Zu einer Ablation des nekrotischen Gewebes in die prostatische Harnröhre kommt es bei richtiger Applikation überwiegend nicht. Die abstrahlenden Lasersonden werden direkt in die Prostata eingestochen (transurethral oder perkutan) [27]. Die Zahl der Anwendungen in einem Prostatalappen hängt von seiner Größe ab. Ziel ist es aber, dass sich die Koagulationsareale überlappen oder zumindest berühren. Als Energiequelle werden zumeist der Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser mit niedriger Leistung, mit einer großen Eindringtiefe und einer geringen Wasserabsorption eingesetzt. Grundsätzlich ergibt sich die Indikation genauso wie bei der TURP im Falle einer relevanten subvesikalen Obstruktion. In der Literatur findet sich die Angabe, dass auch große Prostatae durch ILK behandelt werden könnten, wenn das allgemeine Morbiditätsrisiko (Hochrisikopatienten) als zu hoch für das Standardverfahren eingeschätzt werde [27]. Bei kleinen Organen mit ausgeprägter irritativer Symptomatik wird eine sehr sorgsame Indikationsstellung empfohlen. Bisher wird angenommen, dass im Vergleich zur TURP die geringeren intra- und perioperativen Komplikationen ein Vorteil sein könnten und ein TUR-Syndrom oder eine Transfusionspflichtigkeit Raritäten seien. Als nachteilig mögen der verzögert einsetzende Therapieerfolg und häufige Harnwegsinfekte erscheinen sowie eine höhere Rate von klinisch indizierten Nachbehandlungen nach ILK als nach einem Standardverfahren. Wie in [28] beschrieben, könne die ILK im ambulanten Setting auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Kontaktlaser Beim Kontaktlaser möchte man bevorzugt den Effekt der Vaporisation therapeutisch nutzen. Entscheidend ist hierbei, dem Gewebe genügend Energie zuzuführen, um die für eine Vaporisation notwendige Energiedichte zu erreichen. Für diese Form der Laserapplikation werden unterschiedliche Lasertypen eingesetzt, deren spezifische Eigenschaften zu berücksichtigen sind [16]. Diese verschiedenen Lasertypen werden im Folgenden beschrieben:

- Der Neodymium:YAG-Laser (Nd:YAG-Laser) hat eine gute Eindringtiefe; mit ihm können große Gewebeanteile koaguliert bzw. kann eine effektive Blutstillung betrieben werden. Setzt man diesen zur Vaporisation ein, benötigt man eine spezielle Sondentechnologie. Die zum Einsatz kommenden Saphir- oder Quarzspitzen wandeln die Energie in Hitze um. Diese Hitze tritt direkt auf das Gewebe über. Diese Spitzen sind wirkungslos, wenn sie nicht in einem direkten Kontakt mit dem Gewebe stehen (Kontaktlaser). Die so durchgeführte Vaporisation dauert im Vergleich zur Koagulation deutlich länger. Beim Einsatz seitlich abstrahlender Laserfasern (u. a. Ultraline-Laserfaser) kommt es nicht nur zur Vaporisation, sondern auch zur Koagulation [16].

- Der Holmium:YAG-Laser hat einen hohen Absorptionskoeffizienten für Wasser [16], kann aber wegen seiner hohen Leistung im flüssigen Medium eingesetzt werden. Um das umliegende Gewebe nicht zu stark zu erwärmen, wird er in gepulster Form eingesetzt [16]. Durch die Wärmeleitung wird die Wärmeenergie zwischen 2 Impulsen abtransportiert. Bei einer geringen Eindringtiefe ist er gut für die Vaporisation, aber auch fürs Schneiden geeignet, die abstrahlende Wärme führt im Radius von ca. 2 – 3 mm zur Koagulationsnekrose und somit zur suffizienten Blutstillung. Mit dieser Technik kann das Prostatagewebe abladiert, reseziert oder enukliiert werden [29].
- KTP-Laser: Bei diesem Lasertyp wird der Laserstrahl eines Nd:YAG-Lasers durch einen Kalium-Titanyl-Phosphat (KTP)-Kristall geleitet. Der Laserstrahl (532 nm) wird vom Wasser wenig, von Melanin und Hämoglobin stark resorbiert, die Eindringtiefe ist gering. Aufgrund der Technik kommt es zur Halbierung des Laserstrahls [16].

Erst seit der Einführung der GreenLight-Lasersysteme (Photoselektive Vaporisation) wird der KTP- Laser zur Vaporisation häufiger eingesetzt [16]. Insgesamt kann hinsichtlich der Laserverfahren gesagt werden, dass diese Behandlungsformen zumindest in Regionalanästhesie durchgeführt werden müssen. Es wird angenommen, schwere Komplikationen (transfusionspflichtige Blutungen, TUR-Syndrom) seien sehr selten. Postoperative Beschwerden seien davon abhängig, wie hoch der Anteil der Koagulationsnekrosen je nach Lasertyp ist. Je größer das koagulative Element ist, desto ausgeprägter erscheinen irritative Symptome, aber auch die Katheterverweildauer erhöhe sich. Noch werde der Eingriff vorwiegend im stationären Setting zumindest in Spinal- oder Intubationsnarkose durchgeführt [30].

Im Folgenden werden die Verfahren für unterschiedliche Lasertypen näher beschrieben.

Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)

Bei der CLAP kommt es mittels eines Nd:YAG-Lasers zu einer Vaporisation des Gewebes. Die Indikation zur CLAP wird grundsätzlich genauso wie bei der TURP im Falle einer relevanten subvesikalen Obstruktion gestellt. Überwiegend werden kleinere Prostatae bis zu 40 g mit der reinen Laservaporisation durchgeführt. Gemeinhin wird angenommen, dass, insbesondere wegen der geringen Blutungsgefahr, auch ältere Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen für dieses Verfahren geeignet seien [16]. Gelegentlich findet sich in der Literatur für die Abkürzung CLAP zur Bezeichnung der Methode auch „Combination endoscopic laser ablation of the prostate". Hier folgt einer Koagulation mit einem Nd:YAG-Laser eine Vaporisation mit dem Holmium-Laser [16].

Holmium-Laser-Therapie

In der Behandlung des BPS mit einem Holmium-Laser werden nachfolgende Formen der Gewebeentfernung unterschieden:

- Holmium-Laserablation (HoLAP)
- Holmium-Laserresektion (HoLRP)
- Holmium-Laserenukleation (HoLEP)

Im Gegensatz zur VLAP soll der erzielte deobstruktive Effekt nach einer HoLAP für den Patienten gleich spürbar werden. Gewebe für eine feingewebliche Untersuchung kann bei diesem Verfahren allerdings nicht gewonnen werden. Bei der HoLRP wird der vaporisierende Effekt des Lasers nicht zur Vaporisation genutzt, sondern um Gewebe herauszuschneiden [16]. Dieses Gewebe darf eine bestimmte Größe nicht überschreiten, damit es transurethral entfernt werden kann. Bei kleinen Prostatae können die Seitenlappen als Ganzes entfernt werden. Bei großen Organen jedoch müssen die Lappen in Teilen nach und nach entfernt werden, was den Einsatz dieses Verfahrens bei großen Prostatae einschränkt [31]. Eine feingewebliche Untersuchung ist bei der HoLRP in Teilen möglich, zumeist wegen der Thermoartefakte aber

mit deutlich mehr Einschränkungen in der Beurteilung der Dignität versehen als nach einer konventionellen TURP. Auch bei der HoLEP wird der vaporisierende Effekt zum Schneiden des Gewebes genutzt. Diese Teile werden anschließend mit einem Morcellator (= Gewebezerstückler) zerkleinert und aus der Blase geborgen bzw. herausgespült. Durch die Technik der Enukleation ist es auch möglich, größere Prostatae minimalinvasiv zu behandeln [31]. Hierbei bleibt die feingewebliche Architektur des Prostatagewebes in hoher Qualität zur pathologischen Beurteilung erhalten. Möglicherweise mag ein intra- und postoperativ reduzierter Blutverlust und der für den Patienten nach wenigen Tagen spürbare therapeutische Effekt vorteilhaft sein. Wie von Tan et al. beschrieben könnten hohe Anschaffungsinvestitionen und eine vergleichsweise lange Lernkurve zum sicheren Beherrschen der Technik nachteilhaft sein [32].

Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)

Bei der HoBNI wird eine Blasenhalsinzision unter dem Einsatz des Holmium-Lasers ohne Entfernung von Gewebe durchgeführt. Der Holmium-Laser kommt hier ebenfalls als Schneideinstrument zum Einsatz [33].

Hybridtechnik

Durch die Kombination verschiedener Laserquellen wurde versucht, die Nachteile der einzelnen Techniken zu reduzieren und die Vorteile zu optimieren.

- Kombination von Koagulation mit seitlich abstrahlender Faser und Vaporisation durch Saphir- und/oder Quarzspitze
- Kombination von Vaporisation mit KTP-Laser und Koagulation mit Neodymium:YAG-Laser
- Kombination von Vaporisation mit Holmium-Laser und Koagulation mit Neodymium:YAG-Laser
- Kombination von Vaporisation und Koagulation mit einem Diodenlaser

Grundsätzlich scheinen mit der Hybridtechnik – im Gegensatz zur Laservaporisation – auch größere Prostatadrüsen behandelbar. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse wurden eine im Vergleich zur alleinig angewendeten Vaporisationstechnik verlängerte Katheterverweildauer und sich nicht wesentlich unterscheidende Komplikationsprofile und -raten postuliert [16].

Thulium-Laser-Therapie[2]

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

Verfahren ohne Lasertechnik

Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)

Eine Wärmebehandlung der Prostata in einem Bereich zwischen 45 und 60 °C wird auch als Thermotherapie bezeichnet [34]. Die Harnröhre wird über einen Wasserkreislauf im transurethral liegenden Katheter kontinuierlich gekühlt. So werden Koagulationsnekrosen der Harnröhre verhindert. Erst in einem Abstand von ca. 3 mm von der Urethraschleimhaut entfernt

[2] Text und Verweise auf Zitate zur Thulium-Laser-Therapie übernommen aus dem Rapid Report des IQWiG vom 11. Januar 2010

wird eine Temperatur von mehr als 45 °C intraprostatisch erreicht. Es kommt zu einer Hitzeabstrahlung in der gesamten Zirkumferenz der Prostata, durch den Erhalt der Urethraschleimhaut kommt aber es zu keiner Gewebeablation. Es entstehen kleinlumige Nekrosen, die teilweise konfluieren können. Im Laufe der technischen Weiterentwicklung ist es gelungen, die intraprostatischen Temperaturen zu erhöhen. (Niedrigenergie-(NE)-TUMT bis 55 °C und Hochenergie (HE)-TUMT > 55 °C), die im klinischen Ergebnis unterschiedliche Effekte zeigen. Bei Einsatz dieser Technologie empfiehlt sich eine sorgfältige Patientenselektion. Die prostatische Harnröhre sollte eine Länge von 35 – 50 mm nicht überschreiten, ferner sollten größere Mittellappenanteile nicht behandelt werden. Konsens besteht darin, dass der symptomatische Patient mit nur geringen Zeichen einer subvesikalen Obstruktion für dieses Verfahren geeignet erscheint. Bisher wird angenommen, dass das mögliche Ausbleiben schwerer Komplikationen (Transfusionen, TUR-Syndrom) sowie das seltene Auftreten von Inkontinenz, erektiler Dysfunktion, retrograder Ejakulation oder Harnröhrenstrikturen zugunsten der TUMT sprechen. Die derzeitige Annahme, Retentionen und Dysurien träten vermehrt auf, wird als Nachteil bewertet [35].

Transurethrale Nadelablation (TUNA)

Bei der Transurethralen Nadelablation handelt es sich ebenfalls um eine kontrollierte Wärmeapplikation im Bereich von 70 – 90 °C. Als Energiequelle wird hochfrequenter Wechselstrom eingesetzt. Eine Reduktion des Prostatavolumens entsteht durch Gewebenekrosen und Vakuolenbildung. Technisch werden ein Spezialkatheter mit 2 Thermosonden transurethral sowie eine Rektalsonde zur Temperaturmessung eingeführt. Während der Prozedur werden laufend Stromstärke, Dauer der Applikation, der Gewebewiderstand sowie Gewebetemperatur und Rektaltemperatur gemessen. Die Häufigkeit der Nadelinjektion (endoskopisch kontrolliert) hängt von der Größe der Prostataloge ab (in der Regel 1 bis 3-mal). Der Eingriff dauert in der Regel 30 – 60 Min. und kann ambulant in Harnröhren- oder Sedoanalgesie durchgeführt werden. Vorteilhaft könnte sein, dass schwere Komplikationen (Transfusionen, TUR-Syndrom) sowie retrograde Ejakulationen nicht oder nur sehr vereinzelt beschrieben sind. Vorübergehende Retention und Dyurie postoperativ werden als nachteilig beschrieben. Der Kreis von Patienten, der von dieser Methode profitieren könnte, ist bisher nicht klar definiert. In der Literatur findet sich die Information, dass neben Hochrisikopatienten häufig Patienten mit hohem Symptomscore und nur geringer Restharnbildung mit der TUNA behandelt werden. [36].

Hochfokussierter Ultraschall (HIFU)

Die eingesetzte Energie der Ultraschallwellen wird bei diesem Verfahren im Gewebe in Wärme umgewandelt. Im Vergleich zum diagnostischen Ultraschall ist die Energie im Fokus um den Faktor 104 höher. Die Fokussierung erlaubt ein unbeschadetes Durchschallen benachbarter Gewebe. Das HIFU-Gerät identifiziert sonographisch den zuvor in der Harnröhre platzierten Harnröhrenkatheter und wird anschließend im Therapiebereich zwischen Blasenhals und Samenhügel fixiert. Dieser Fokus wird computergesteuert auf 2 Ebenen bewegt. Im behandelten Gewebe entsteht eine Nekrose. Gegenwärtig wird die Therapie bei Patienten mit großen oder sehr kleinen oder auch bei stärker verkalkten Prostatae nicht empfohlen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen sich bereits als Folge der subvesikalen Obstruktion Folgeerkrankungen (Hydronephrose, Blasensteinbildung) eingestellt haben. Vorteilhaft könnte sein, dass schwere Komplikationen (Transfusionen, TUR-Syndrom) nicht oder nur sehr vereinzelt beschrieben sind. Vorübergehende Retention und Dyurie postoperativ werden als nachteilig beschrieben. Der Kreis von Patienten, der von dieser Methode profitieren könnte, ist nicht klar definiert. Das Verfahren kann grundsätzlich im ambulanten Setting und in Sedoanalgesie durchgeführt werden [37].

Transurethrale Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)

Die Transurethrale Wasserinduzierte Thermotherapie wird durch einen Katheter vorgenommen, der einen Positionierungsballon trägt. Der Ballon wird mit Flüssigkeit gefüllt und komprimiert die prostatische Harnröhre während des Eingriffs in seiner zuvor einregulierten Position. Während der Therapie fließt das extrakorporal auf 60 °C erhitzte Wasser durch den Ka-

theter, wobei die Prostata erhitzt wird. Der Eingriff dauert in der Regel 30 – 60 Minuten. Biologisch wird eine Koagulationsnekrose induziert, die sekundär abladiert. Es wird bisher davon ausgegangen, dass schwere Komplikationen nicht auftreten und die Katheterverweildauer sowie die Therapieversagerquote im Vergleich zur Standardtherapie höher sind. Normalerweise genügt eine örtliche Betäubung, der Eingriff kann im ambulanten Setting durchgeführt werden. Der Kreis von Patienten, der von dieser Methode profitieren könnte, ist bisher nicht klar definiert [38;39].

B-3 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (Position DKG)

B-3.1 Einleitung

Aufgrund der Vielzahl der zu bewertenden nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erscheint es notwendig, den einzelnen Kapiteln zur Nutzenbewertung einige allgemeine und für alle Verfahren gültige Bemerkungen und Überlegungen voranzustellen:

B-3.1.1 Grundlage der Nutzenbewertung

Als eine Grundlage der Nutzenbewertung im G-BA lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) vom 2. Juni 2008 vor. Aufgrund der längeren Beratungsdauer im G-BA wurde das Institut mit der Durchführung einer Update-Recherche in Form eines Rapid Reports beauftragt, um sicherzustellen, dass der G-BA bei Beschlussfassung auf Basis der aktuellen Evidenz entscheiden kann. Der Rapid Report des IQWiG lag am 14. Dezember 2009 vor und stellt eine weitere Grundlage der Beratungen dar.

Das Institut hat eine Bewertung der einzelnen Verfahren vornehmlich auf Grundlage randomisiert-kontrollierter Studien (RCTs, Evidenzstufe Ib nach Verfahrensordnung des G-BA) vorgenommen und dabei die Auswirkungen auf die irritative und obstruktive Symptomatik, unerwünschte Ereignisse (UE) und auf Aspekte der Lebensqualität untersucht. Auswirkungen auf objektive Befunde (z. B. der maximalen Harnflussrate als einem Parameter zur Bewertung der Blasenauslassobstruktion) wurden dargestellt, jedoch nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Obwohl eine Korrelation zwischen der max. Harnflussrate und der Beeinflussung der Symptomatik (und in geringerem Ausmaß auch der Lebensqualität) festgestellt wurde (S. 437 des Abschlussberichtes) handelt es sich nach Ansicht des Instituts um einen Surrogatparameter unklarer Validität.

Das IQWiG hat von sich aus bereits eine Auswahl der zu bewertenden Verfahren vorgenommen, da seitens des G-BA keine abschließende Liste der zu bewertenden Verfahren übermittelt wurde. Folgende Verfahren wurden vom Institut nicht bewertet:

- Transurethrale Ultraschallgesteuerte Laserinduzierte Prostatektomie (TULIP)
- Transrektale Hyperthermie (TRH)
- Transurethrale Thermotherapie (TUT),
- Ballondilatation
- Prostatischer Stent

Das Institut bezieht sich bezüglich dieser Auswahl auf den HTA-Bericht der amerikanischen *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*[3] und hat zudem bei der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* um ergänzende Informationen bezüglich der Relevanz der betreffenden Verfahren gebeten. Die Begründung, dass diese Verfahren veraltet seien und nicht mehr oder kaum noch zum Einsatz kommen, erscheint zutreffend (IQWiG Abschlussbericht S. 19).

Insgesamt wurden initial 55 randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) und eine kontrollierte Studie (CCT) in die Nutzenbewertung einbezogen, in der Update-Recherche (Rapid Report)

[3] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

wurden zusätzlich 9 RCTs bewertet. In den Studien wurden insgesamt 6838 Patienten untersucht. Bei 59 der 64 Studien wurden vom IQWiG relevante oder grobe Mängel konstatiert. Durch die vom IQWiG vorgenommene, nahezu vollständige Beschränkung auf RCTs ist nicht auszuschließen, dass wichtige Erkenntnisse aus Studien niedrigerer Evidenz ggf. keine Berücksichtigung fanden. Dies gilt insbesondere für Behandlungsergebnisse bei Subgruppen, etwa bei Patienten mit einer Antikoagulantientherapie, bei Patienten mit Harnverhalt, die einen Dauerkatheter tragen müssen oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren. Gerade aufgrund der kritischen Einschätzung des Instituts hinsichtlich der Studienqualität der berücksichtigten RCTs wäre eine zumindest orientierende Darstellung der Ergebnisse von Studien mit geringerem Evidenzniveau wünschenswert gewesen. In den nachfolgenden Bewertungen des Nutzens wurden daher – sofern nötig und sinnvoll – die Ergebnisse weiterer Arbeiten einbezogen, die vom IQWiG zum Teil genannt aber nicht ausgewertet wurden oder die in Stellungnahmen, Evidenzsynthesen oder aktuellen Übersichtsarbeiten Erwähnung fanden. HTA-Berichte und Leitlinien wurden in die Betrachtung aufgenommen, wenn ein systematischer Review der Literatur, eine Qualitätsbewertung der Studien, eine quantitative oder qualitative Datensynthese, also eine transparente evidenzbasierte Methode mit empirischer Grundlage bei der Erstellung und Herleitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen erkennbar war. Den ergänzend aufgeführten Leitlinien lag zudem in der Regel ein strukturierter Konsensfindungsprozess mit Einbindung medizinisch-fachlicher Expertise zugrunde.

In seiner Bewertung hat das IQWiG drei Wege definiert, wie der Nachweis eines Nutzens aus Sicht des Instituts erbracht werden kann (S. 437ff des Abschlussberichtes):

Herangehensweise A: Ein Verfahren muss eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zum Standard nachweisen („Zusatznutzen“).

Herangehensweise B: Ein Verfahren weist ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, d.h. unerwünschte Ereignisse und Komplikationen treten seltener als nach Standard auf. Hierbei ist aber zwingend gefordert, dass sich das Verfahren nur höchstens irrelevant in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik vom Standard unterscheidet.

Herangehensweise C: Die Vorteile eines Verfahrens hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und Komplikationen wiegen eine mehr als irrelevante Unterlegenheit gegenüber Standard auf. Als Voraussetzung wird allerdings der Nachweis eines Nutzens durch die Dokumentation der Überlegenheit gegenüber einer Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder Nicht-Behandlung (bzw. kontrolliertem Zuwarten – *„Watchful waiting“*) auf die Verbesserung der Symptomatik gefordert.

Zu Herangehensweise A: Für keines der bewerteten Verfahren konnte laut Aussage des IQWiG nach dem Kriterium eines „Zusatznutzens“ (d.h. Überlegenheit des Verfahrens gegenüber Standard) ein Nutzenbeleg erbracht werden. Dies ist aus medizinisch fachlicher Sicht nicht überraschend, da Ausgangspunkt der Entwicklung der alternativen Verfahren weniger eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcome-Parameter gegenüber TURP war, sondern vielmehr die Verringerung der peri- und postoperativen Morbidität nach TURP.

Zu Herangehensweise B: Auch bei Anwendung des Kriteriums geringerer Morbidität bei höchstens irrelevanter Unterlegenheit konnte laut Aussage des IQWiG für keines der untersuchten 16 Verfahren ein Nutzen klar belegt werden. Für etliche der bewerteten Verfahren konnten zwar Hinweise oder Belege für eine im Vergleich zum Standard geringere peri- und postoperative Morbidität gefunden werden, eine Gleichheit oder lediglich irrelevante Unterlegenheit der Verfahren hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik konnte das IQWiG jedoch nicht klar nachweisen. Ursächlich hierfür sind methodische Probleme bei der Bewertung nicht signifikant unterschiedlicher Ergebnisse in den vorliegenden Studien:

- Behandlungsstudien (wie RCTs und CCTs) werden regelhaft so konzipiert, dass die Untersucher von einem relevanten Unterschied (in der Regel eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch das untersuchte Verfahren) ausgehen. Das Studiendesign und die Fallzahlplanung sind entsprechend darauf ausgerichtet. Wird – etwa durch die Ergebnisse aus Pilotstudien – kein wesentlicher Unterschied der Behandlungsergebnisse

zweier Verfahren erwartet, so muss dies bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt werden (es sind deutlich höhere Patientenzahlen notwendig). Zudem kann die Studie primär als Äquivalenz- bzw.- Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert werden.[4] Diese Art von Studien ist vornehmlich im Arzneimittelbereich verbreitet, weniger im Bereich nichtmedikamentöser Behandlungsformen. Dies wird bereits daraus ersichtlich, dass keine der 64 vom IQWiG eingeschlossenen Studien als Äquivalenz- oder Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert war.

- Problematisch ist die Bewertung von Ergebnissen aus Behandlungsstudien, die von der Fallzahl und dem Studiendesign nicht für den Nachweis der Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit ausgerichtet waren, wenn sich kein statistisch signifikanter Unterschied findet. In diesem Fall kann – wie vom IQWiG korrekt dargestellt – aus methodischer Sicht nicht von einer Äquivalenz der Therapieverfahren ausgegangen werden.[5] Das Zusammenfassen der Ergebnisse mehrerer Studien in Metaanalysen bietet jedoch eine Möglichkeit, die statistische Power zu erhöhen und die Ergebnisunsicherheit ggf. zu reduzieren.[6] Das IQWiG konnte eine solche Metaanalyse bei den meisten Verfahren zumindest in Bezug auf die Veränderung der Symptomatik zu ausgewählten Zeitpunkten durchführen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung des G-BA).
- Um sich der Problematik zu nähern, wurde vom IQWiG eine Methode angewandt, welche die Definition eines sog. *„Irrelevanzbereiches“* beinhaltet, d.h. eines Bereiches, in dem Unterschiede in den Behandlungsergebnissen als klinisch irrelevant betrachtet werden. Zur Definition dieses Bereiches für einen Outcome-Parameter (IPSS-Symptomscore) lagen Einschätzungen aus einer Arbeit vor,[7] in Bezug auf methodische Aspekte wird eine weitere Arbeit angeführt.[8] Unter Anwendung dieser Kriterien ergaben sich laut IQWiG lediglich für die Holmium-Laserverfahren HoLRP und HoLEP und die TmLRP *Hinweise* auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit, als *Beleg* wertet das Institut dies jedoch nicht.
- Eine Einschätzung der Validität des vom IQWiG vorgeschlagenen Verfahrens ist schwierig, zumal dieses bisher noch keinen Einzug in der Methodik anderer relevanter Institutionen wie der *Cochrane Collaboration*[9] oder des *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*[10] gefunden hat. Zudem weist das IQWiG in seinem Methodenpapier selbst auf die Problematik der sinnvollen Definition eines Äquivalenzbereiches und die Verzerrungspotentiale hin.[11] Es scheint daher verfrüht, dieses Verfahren bereits als maßgebliche Grundlage des Abwägungsprozesses im G-BA anzuwenden. Vielmehr sollte die

[4] Lange S, Bender R, Ziegler A. Äquivalenzstudien und Nicht-Unterlegenheitsstudien - Artikel Nr. 20 der Statistik-Serie in der DMW. Dtsch med Wochenschr 2007; 132: e53-e56

[5] Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. BMJ 1995; 311:485.

[6] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Chapter 9.1.3. www.cochrane-handbook.org

[7] Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol 1995; 154(5): 1770-1774.

[8] Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality; results of a systematic review. Biom J 2005; 47(1): 12-27.

[9] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Chapter 9.1.3.

[10] NICE. Updated guide to the methods of technology appraisal – June 2008. http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf

[11] IQWiG. Allgemeine - Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008. Seite 109f. http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf

Interpretation der klinischen Relevanz solcher Unsicherheiten in der Bewertung der Behandlungsergebnisse durch die Autoren der betreffenden Studien in diesem Zusammenhang dargestellt werden und bei der Bewertung durch den G-BA unter Einbeziehung medizinischer Fachexpertise Berücksichtigung finden.

Die meisten der vom IQWiG eingeschlossenen Arbeiten wurden zudem bereits von anderen HTA-Institutionen bewertet. Bei mehrheitlich zu den Aussagen des IQWiG gleichgerichteten Einschätzungen der Behandlungseffekte der zu bewertenden Verfahren im Vergleich zu Standard (siehe S. 435ff des IQWiG-Abschlussberichtes) kommen diese Institutionen – unter Einbeziehung medizinischer Fachexpertise – bei Vorliegen eines statistisch nicht signifikant differierenden Behandlungseffektes zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse sich in einem ähnlichen Bereich bewegen *(„similar", „equivalent").* Da die Bewertung der zu prüfenden Verfahren im G-BA auf Basis der vorliegenden, bestverfügbaren Evidenz erfolgen muss, erscheint ein solcher Ansatz zielführender, hierbei ist jedoch die dadurch resultierende Ergebnisunsicherheit zu benennen.

Zu Herangehensweise C: Lediglich für zwei Verfahren liegen Vergleiche gegen Schein- bzw. Nichtbehandlung vor. Bei VLAP zeigte sich laut IQWiG ein Vorteil bezüglich der Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität gegenüber Nichtbehandlung *(„Watchful waiting")*, der jedoch aufgrund der groben Mängel der Studie lediglich als Hinweis auf einen Nutzen gewertet wurde. Für die TUMT konnte durch das Institut gegenüber einer Scheinbehandlung *(„Sham")* ein Vorteil in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität belegt bzw. abgeleitet werden, gegenüber Nichtbehandlung finden sich Hinweise auf eine Überlegenheit.

- Bei der Nutzenbewertung zweier Verfahren sollte in den bewerteten Studien die Standardtherapie (bei aller Problematik bzgl. der Definition derselben, s.u.) nach Möglichkeit die Vergleichsintervention darstellen, da diese auch im klinischen Abwägungsprozess die Behandlungsalternative darstellen würde (siehe auch Methodik des NICE).[12] Die nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren kommen in der Behandlung des BPS in der Regel erst dann zum Einsatz, wenn aufgrund der ausgeprägten Symptomatik oder relevanter Komplikationen wie Harnverhalt oder rezidivierender Harnwegsinfektionen ein zuwartendes Verhalten bzw. eine medikamentöse Therapie nicht mehr angezeigt oder zumutbar wäre. Schein- und Nichtbehandlung stellen somit bei ausgeprägter Symptomatik in der Regel keine Behandlungsalternativen im klinischen Kontext dar. Die Aussagefähigkeit der Ergebnisse von Studien mit diesen Vergleichsgruppen ist daher eher gering. Zudem haben alle untersuchten Verfahren bereits in Phase-II-Studien den Nachweis der *Wirksamkeit* bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik und der Blasenauslassobstruktion erbracht. Darüber hinaus ergeben sich aus indirekten Vergleichen (d.h. Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse aus Studien ohne direkte Vergleichsgruppe) zu Schein- und Nichtbehandlung, wie sie z. B. in den Leitlinien der amerikanischen urologischen Fachgesellschaft *AUA* dargestellt werden, Hinweise darauf, dass die untersuchten Verfahren einen deutlich stärkeren Effekt auf die Symptomatik und Blasenauslassobstruktion als eine Schein- und Nichtbehandlung (sowie die medikamentöse Therapie) haben.
- Es ist somit kritisch zu hinterfragen, ob auf Basis dieses vom IQWiG vorgeschlagenen Verfahrens sachgerechte Bewertungen erfolgen können. Dies würde z. B. bedeuten, einer Methode (VLAP), die im direkten Vergleich mit einer anderen Methode (CLAP) unterlegen war, aufgrund der Überlegenheit gegenüber Nichtbehandlung einen Nutzen zuzusprechen. Andererseits würde jedoch der im Vergleich (zu VLAP) überlegenen Methode (CLAP) aufgrund des fehlenden Vergleiches mit Nicht- oder Scheinbehandlung ein Nutzen abgesprochen.

[12] NICE. Updated guide to the methods of technology appraisal – June 2008. Seite 15 (3.2.6). http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf

B-3.1.2 Gruppierung der Therapieverfahren

Die operativen bzw. interventionellen Behandlungsformen des BPS lassen sich in resezierende, vaporisierende und koagulierende Verfahren unterteilen. Unterschiede ergeben sich hinsichtlich des Ausmaßes der Volumenreduktion des hyperplastischen Prostatagewebes und des zeitlichen Verlaufes der Symptomlinderung. Die resezierenden und vaporisierenden Verfahren führen zu einer primären Ablation, während bei den koagulierenden Verfahren eine Gewebsnekrose induziert wird, die erst im Laufe von Wochen sekundär zu einer Volumenreduktion der Prostata führt. Diese Wirkprinzipien sind primär unabhängig von der eingesetzten Energieform. Entscheidend ist hierbei vielmehr das Ausmaß der Resektion, Vaporisation bzw. der nekroseinduzierten Ablation. Eine Gruppierung der Verfahren im IQWiG-Abschlussbericht anhand des Wirkprinzips hätte ggf. zu einer übersichtlicheren Darstellung mit besserer Vergleichbarkeit geführt.

Aus medizinisch fachlicher Sicht ist folgende Gruppierung der Therapieverfahren sinnvoll (Vergleichsinterventionen der vom IQWiG definierten „Standardtherapie“ *kursiv*):

- resezierende Verfahren: *TURP*, HoLRP, TmLRP, HoLEP, *Adenomenukleation, TUEVRP*
- vaporisierende Verfahren: HoLAP, CLAP, PVP, *TVP*
  ► Hybrid-Laser-Therapie
- koagulierende Verfahren: TUMT, ILK, TUNA, VLAP/VLAP DB, HIFU, WIT, (TEAP)
- sonstige: *TUIP*, HoBNI, (VLAP-DB)

B-3.1.3 Vergleichsgruppe der Standardverfahren

Im IQWiG-Abschlussbericht wird eine Gruppierung der „Standardtherapieverfahren“ unter Einschluss der Adenomenukleation, der transurethralen Resektion (TURP), der transurethralen Inzision (TUIP) sowie der elektrovaporisierenden Verfahren (TVP, TUEVRP) vorgenommen. Dies wird als wenig zielführend angesehen, da nicht ersichtlich ist, warum die in ihrem Wirkmechanismus z. T. gänzlich unterschiedlichen Verfahren allein aufgrund der gemeinsam verwendeten Energieform (hochfrequenter Strom) zusammengefasst wurden. Zudem unterscheidet sich die Adenomenukleation als offenes Operationsverfahren deutlich von den endoskopischen Verfahren in der Standardgruppe. Die TVP und TUEVRP werden durch das Institut als rein technische Weiterentwicklung der TURP gewertet und die Wirksamkeit dieser Verfahren mit jener der TURP somit gleichgesetzt. Das IQWiG thematisiert die Problematik der Zuordnung zumindest teilweise im Abschlussbericht: *„Bei der TVP ist die Zuordnung zu einer Modifikation der TURP zu hinterfragen, da hier das resezierende Element fehlt. Aus diesem Grund wurden hier Sensitivitätsanalysen durchgeführt“*, Abschlussbericht S. 31). Ähnliche Erwägungen wären ggf. auch für andere Verfahren der Standardgruppe (z. B. die TUIP) notwendig gewesen, die sich in Technik und Indikationsstellung deutlich von der TURP unterscheiden. Ein Verfahren wie die Holmium-Laser-Resektion (HoLRP) weist demgegenüber eine deutlich nähere Verwandtschaft zur TURP auf. Die Holmium-Laserenukleation (HoLEP) dagegen besitzt technisch eine nähere Verwandtschaft zur Adenomenukleation als die TURP oder die TUIP.

Die *a priori* Gleichsetzung der Verfahren der Standardgruppe zur TURP im IQWiG-Abschlussbericht ist auch deshalb nicht nachvollziehbar, da die Grundlage dieser Annahme nicht dargestellt wird. In konsistenter Anwendung der Methodik des Instituts wäre hierfür eine vergleichende Nutzenbewertung nötig gewesen, wie sie z. B. in einem HTA-Bericht des *National Institute for Health Research (NIHR)* für die Verfahren TVP und TUEVP vorgenommen wurde. Hierbei zeigte sich, dass sich beide Verfahren hinsichtlich der Symptomverbesserung

nicht signifikant von der TURP unterschieden.[13] Diesen Vergleichen des NIHR liegen die z. T. in Metaanalysen zusammengeführten Daten mehrerer RCTs zugrunde, die Bewertung unterscheidet sich im Vorgehen somit nicht von den im IQWiG-Bericht vorgenommenen Vergleichen der Behandlungsverfahren zur TURP. Bezüglich des Nachweises einer Äquivalenz der Verfahren der Standardgruppe stellen sich daher dieselben Probleme. Unklar bleibt zudem, ob das Institut vor der Zuordnung der genannten Verfahren zur Standardgruppe die in den vorliegenden RCTs zumeist nicht signifikanten Unterschiede unter Zuhilfenahme des im Bericht beschriebenen Irrelevanzbereiches auf Unterlegenheit geprüft hat (Abschlussbericht S. 40f).

Die amerikanische urologische Fachgesellschaft *AUA* positioniert sich in ihrer Leitlinie bzgl. der Auswahl des Behandlungsverfahrens und des Zugangsweges (offen/endoskopisch) dahingehend, dass diese rein technische Erwägungen seien, die durch die Größe der Prostata, die individuelle Einschätzung des Behandlers und die Komorbiditäten des Patienten beeinflusst werden.[14]

B-3.1.4 Zuordnung unerwünschter Ereignisse

Die Zuordnung der unerwünschten Ereignisse (UE) im IQWiG-Bericht (S. 34f) in die Kategorien „schwerwiegend“, „nicht-schwerwiegend“ und „unklar“ wirft Fragen auf. Insbesondere die erektile Dysfunktion dürfte als schwerwiegende Beeinträchtigung wahrgenommen werden, die Zuordnung zur Kategorie „unklar“ erscheint daher als nicht sachgerecht. Ob eine Reintervention stets als schwerwiegendes Ereignis wahrgenommen wird, ist zu hinterfragen. Generell unterliegen unerwünschte Ereignisse einer individuellen Wahrnehmung durch Patienten und sind im Abwägungsprozess zwischen Patient und Behandler zu thematisieren. So ist z. B. denkbar, dass die höhere Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Reintervention billigend in Kauf genommen wird, wenn bei einem Verfahren dafür andere Risiken (z. B. das der Inkontinenz oder der erektilen Dysfunktion) geringer ausfallen. Auch stellt das primär bei der TURP auftretende TUR-Syndrom, bei dem es bedingt durch ein Übertreten von Spülflüssigkeit in das Kreislaufsystem zu einer Volumenbelastung und zu Elektrolytverschiebungen kommt, ohne Frage ein schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches UE dar. Dies wird vom IQWiG jedoch nicht klar dieser Kategorie zugeordnet und nicht gleichwertig in der Bewertung der UE dargestellt.

B-3.1.5 Objektive Outcomeparameter (max. Harnflussrate)

Die irritativen und obstruktiven Symptome des BPS sind durch die hyperplastische, neuromuskuläre und obstruktive Komponente des Syndroms begründet. Eine generelle Korrelation zwischen Ausmaß der Hyperplasie bzw. Größe der Prostata mit der Symptomatik und Obstruktion besteht nicht. Insbesondere liegt nicht bei allen Patienten mit BPS eine relevante Blasenauslassobstruktion *(Bladder outlet obstruction, BOO)* vor. Es ist jedoch anzumerken, dass – aus bisher nicht gänzlich geklärten Gründen – auch Patienten ohne relevante BOO von einer Resektion, Vaporisation bzw. Koagulation des Drüsengewebes profitieren.

Mit dem Ausmaß der Gewebeablation steigt die Morbidität des Verfahrens, so dass für Patienten ohne BOO gering ablative Verfahren mit geringer Morbidität und für Patienten mit signifikanter BOO ablative Verfahren trotz entsprechend höherer Morbidität zu empfehlen sind.

[13] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[14] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003) http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chapt_1_appendix.pdf:

Zwischen der Reduzierung des Prostatavolumens und der maximalen Harnflussrate besteht eine Korrelation, insofern kann die Darstellung des Effektes einer Behandlung auf die maximale Harnflussrate als Surrogatparameter zumindest Hinweise auf deren Wirksamkeit und ihre potentielle Indikation liefern.[15] Die amerikanische urologische Fachgesellschaft *AUA* stellt hierzu fest, dass die maximale Harnflussrate als Parameter der Bewertung der Behandlungsverfahren in die Leitlinienentwicklung mit aufgenommen wurde, da diese einen nützlichen Parameter für das Follow-Up darstellt und einen Vergleich verschiedener Verfahren erlaubt.[16]

B-3.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)

B-3.2.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht, S. 420

Zur Untersuchung der CLAP wurden insgesamt 8 Studien zu den Vergleichen mit der Standardbehandlung, der VLAP und der VLAP DB identifiziert. Ein RCT (CLAP vs. VLAP) schloss in die zu untersuchenden Patienten auch Patienten mit einer Retention zu Studienbeginn ein. Für den Vergleich CLAP vs. Standard gingen 5 Studien in die Nutzenbewertung ein. Als Standard wurde jeweils die TURP, in 1 Studie in einem weiteren Arm die TVP gewählt. Zur Gegenüberstellung von CLAP und Standardbehandlung wurde für alle Studien der TURP-Arm herangezogen. Bezüglich der Symptome ist weder ein Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der CLAP gegenüber TURP nachgewiesen. Es liegen vielmehr Hinweise vor, dass durch die Standardbehandlung im längerfristigen Verlauf bessere Ergebnisse zu erzielen sind. Im Hinblick auf die Lebensqualität gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungen, hier dokumentierten allerdings nur 2 von 5 Studien Ergebnisse. Die Krankenhausverweil- und die Katheterisierungsdauer waren nach CLAP kürzer (bis zu 2 Tage bzw. 1 Tag); hier ist aufgrund der vorliegenden Daten ein Vorteil zugunsten der CLAP belegt. Im Hinblick auf die UEs liegt ein Hinweis darauf vor, dass Rekatheterisierungen (nicht schwerwiegendes UE) nach CLAP seltener notwendig sind.
Für den Vergleich CLAP mit VLAP gingen 4 Studien in die Nutzenbewertung ein. Für keines der relevanten Therapieziele des vorliegenden Berichts zeigt sich ein Beleg für einen Unterschied der beiden Interventionen. Bezüglich irritativer Miktionssymptome liegt jedoch ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten CLAP vor. Die Lebensqualität wurde hier nicht untersucht. Die Ergebnisse zu den UEs liefern einen Hinweis auf eine geringere Reinterventionsrate (schwerwiegendes UE) nach CLAP.

Die vorliegenden Daten zum Vergleich mit der VLAP DB (1 Studie) bezüglich Symptomatik und Lebensqualität waren aufgrund der hohen Ausfallraten nicht verwertbar. Hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer liegt kein Beleg eines Unterschieds zwischen den beiden Behandlungen vor. Daten zu UEs wurden nicht erhoben.

Insgesamt kann für die CLAP lediglich als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und der Katheterisierung führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren CLAP konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

[15] Roehrborn CG. Definition of at-risk patients: baseline variables. BJU Int 2006; 97:7-11

[16] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chapt_3_appendix.pdf

B-3.2.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 06. Oktober 2001 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V beim G-BA eingegangen sind, findet die Methode CLAP keine Erwähnung. In der Stellungnahme des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie* der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* wird die Methode „CELAP“ – die jedoch nach Ansicht der beteiligten Experten ein anderes Verfahren darstellt – unter „Sonstige Verfahren“ genannt.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode CLAP nicht benannt oder bewertet.

B-3.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP, auch als Kontaktlaservaporisation – CLV - bezeichnet) wird der Laser in direkten Kontakt mit dem Prostatagewebe gebracht. Aufgrund der hohen Energiedichte des Lasers kommt es hierbei zu einer Vaporisation des Gewebes. Bei dieser Methode kommen verschiedene Lasersysteme zum Einsatz, die sich hinsichtlich der Wellenlänge und Energiedichte unterscheiden (Nd:YAG, Holmium:YAG und KTP).

Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

CLAP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von fünf bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der CLAP gegenüber Standard (TURP, TVP) nachweisen, eine Gleichwertigkeit sei ebenfalls nicht belegt. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass sich in einer Metaanalyse (es standen jeweils 2 Studien zur Verfügung) signifikante Unterschiede nach 3 und 12 Monaten zugunsten TURP zeigten (Evidenzstufe Ia).

Es kann aufgrund der vorliegenden Evidenz laut IQWiG hingegen als belegt angesehen werden, dass die CLAP im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung des Krankenhaus- und der Katheterverweildauer führt. Bezüglich der Lebensqualität konnte – bei eingeschränkter Datengrundlage – vom Institut kein Beleg für einen Unterschied der CLAP gegenüber der TURP gefunden werden. Das IQWiG gibt an, dass alle bewerteten Studien relevante Qualitätsmängel hatten.

Durch die Autoren der bewerteten Studien wurden die Ergebnisse, die aus Sicht des IQWiG nach statistischen Kriterien eine eindeutige Aussage bzgl. Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren nicht zulassen, jeweils in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- Die Arbeitsgruppe *Suvakovic et al.* kommt zu der Aussage, dass nach einem Jahr keine Unterschiede zwischen der TURP- und der Laser-Gruppe bestehen.[17]

[17] Suvakovic N, Hindmarsh JR. A step towards day case prostatectomy. Br J Urol 1996; 77(2): 212-214.

- *Zorn et al.* beurteilen die Ergebnisse dahingehend, dass die CLAP eine geringfügig geringere Wirksamkeit in Hinblick auf die Reduzierung des AUA-Symptomscores besitzt, dass sie jedoch in der Anwendung gleich sicher wie die TURP und in Bezug auf die Katheter- und Krankenhausverweildauer überlegen sei.[18]
- Die Autoren des „Oxford-Trials", *Keoghane et al.*, stellen fest, dass signifikante Unterschiede zwischen CLAP und TURP hinsichtlich der Veränderung von Symptomscore und max. Harnflussrate nicht bestehen, dass es sich bei der CLAP aber aufgrund distinktiver perioperativer Vorteile um ein valides Behandlungsverfahren für Patienten mit BPS handelt.[19] Zudem seien die Reinterventionsraten nach 5 Jahren vergleichbar.[20]
- *Tuhkanen et al.* sehen bei kritischer Bewertung der Aussagekraft der eigenen Studie keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit kleinen bis moderat vergrößerten Prostatae und bezeichnen die CLAP als eine sichere Methode, die in der Behandlung der symptomatischen infravesikalen Obstruktion eine ähnliche Effektivität wie die TURP erreichen kann.[21]
- Die Arbeitsgruppe *van Melick et al.* kommt nach einem Follow-Up von bis zu 7 Jahren zu dem Ergebnis, dass sich in Bezug auf die Behandlungsergebnisse von TURP, CLAP und Elektrovaporisation keine klinisch relevanten Unterschiede zeigen.[22]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

[18] Zorn BH, Bauer JJ, Ruiz HE, Thrasher JB. Randomized trial of safety and efficacy of transurethral resection of the prostate using contact laser versus electrocautery. Tech Urol 1999; 5(4): 198-201.

[19] Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Doll HA, Hancock AM, Turner K et al. A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. BJU Int 2000; 85(1): 74-78.

[20] Keoghane SR, Sullivan ME, Doll HA, Kourambas J, Cranston DW. Five-year data from the Oxford Laser Prostatectomy Trial. BJU Int 2000; 86(3): 227-228.

[21] Tuhkanen K, Heino A, Aaltomaa S, Ala-Opas M. Long-term results of contact laser versus transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia with small or moderately enlarged prostates. Scand J Urol Nephrol 2003; 37(6): 487-493.

[22] Van Melick HH, Van Venrooij GE, Boon TA. Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. Urology 2003; 62(6): 1029-1034.

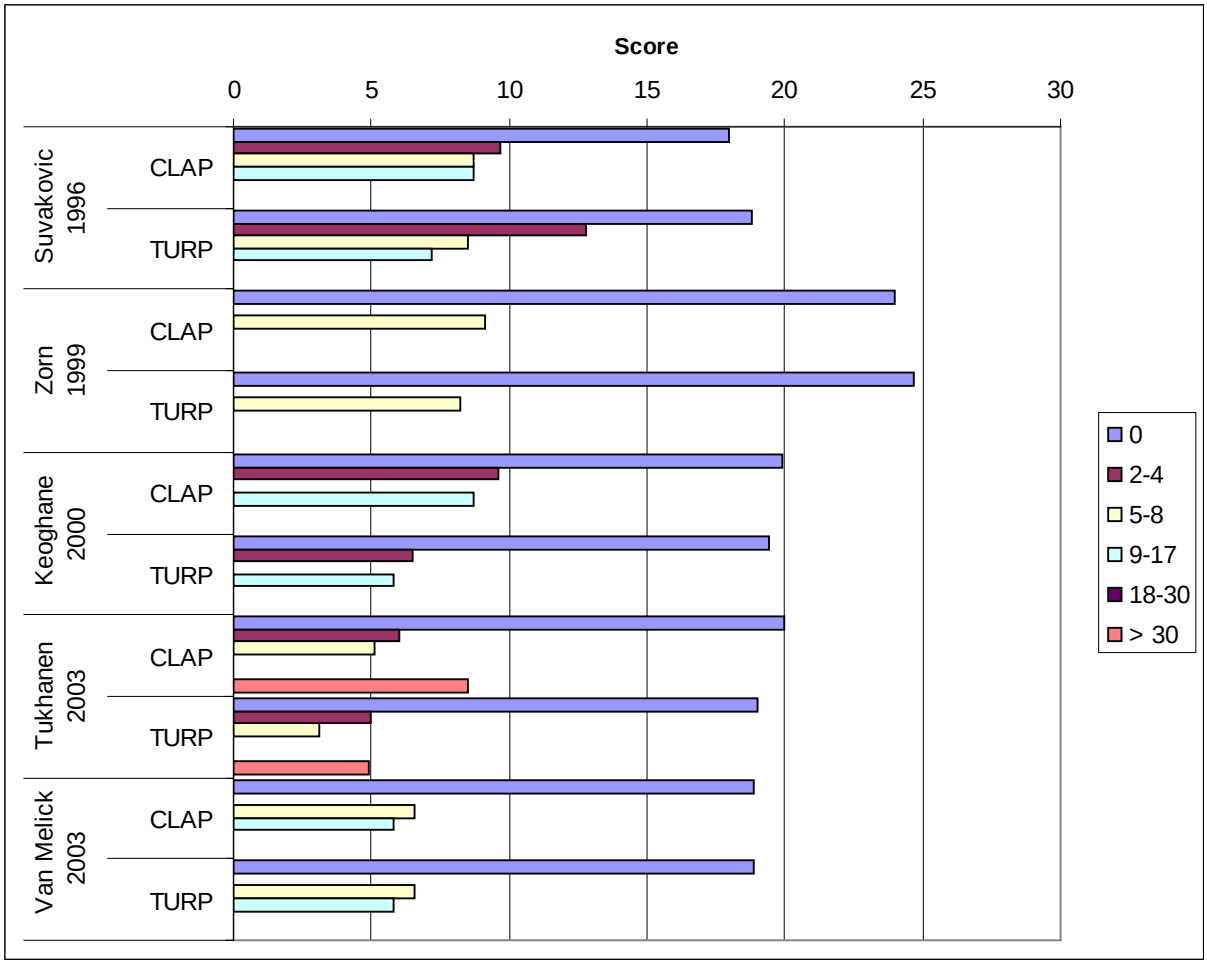

Abbildung 1: CLAP - Irritative und obstruktive Symptomatik - Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten Studien (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up-Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Aufgrund des Vorliegens von fünf RCTs, die in die Nutzenbewertung einfließen konnten erscheint es bei der Bewertung des Verfahrens CLAP zunächst primär nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse eines relevanten CCT (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt (dieser wurde vom IQWiG genannt aber nicht bewertet):

- *Horninger et al.* führten 1997 einen CCT durch, in dem TURP (n=66 Patienten), CLAP (n=79), ILK (n=12) und TULIP (n=25) verglichen wurden. Der Follow-Up Zeitraum betrug 12 Monate. Bei allen Verfahren ergaben sich im Vergleich zu den präoperativen Befunden relevante Verbesserungen in Bezug auf die Symptomatik, die max. Harnflussrate und die Reduktion des Prostatavolumens. Gruppenvergleiche mit Angaben der Signifikanz der gefundenen Unterschiede werden nicht berichtet. Die Autoren kommen aufgrund der Behandlungsergebnisse zu dem Schluss, dass die TURP weiterhin den Goldstandard darstellt, sehen aber für die übrigen genannten Verfahren spezifische Indikationsbereiche.[23]

[23] Horninger W, Janetschek G, Watson G, Reissigl A, Strasser H, Bartsch G. Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? Prostate 1997; 31(4): 255-263.

CLAP vs. VLAP

Im Vergleich zur VLAP hat das IQWiG vier RCTs bewertet, die jedoch nicht zu allen Endpunkten vergleichende Aussagen ermöglichten. [24] [25] [26] [27] Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte nicht erfolgen, da lediglich in einer Studie ausreichende Angaben zu Varianzmaßen vorlagen. Hinsichtlich der obstruktiven und irritativen Symptomatik stellte das Institut fest, dass ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen nicht belegt ist, Hinweise auf einen Vorteil zugunsten CLAP jedoch vorliegen. Hinsichtlich der Krankenhaus- und Katheterverweildauer konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, die berichtete Katheterverweildauer ist jedoch nach CLAP numerisch deutlich kürzer. Zur Lebensqualität konnten keine relevanten Aussagen gemacht werden, bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse werden Hinweise auf eine geringere Reinterventionsrate nach CLAP dargestellt. Bezüglich der maximalen Harnflussrate kommt das Institut zu der Einschätzung, dass insgesamt Hinweise auf eine größere maximale Harnflussrate unter CLAP im Vergleich zu VLAP vorliegen.

CLAP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten („*Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

***Evidenzsynthesen*[28]**

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kam 2004 auf Grundlage von 5 vergleichenden Studien zu dem Ergebnis, dass CLAP und TURP zu einer vergleichbaren Verbesserung physiologischer Parameter führen. Bis auf einen RCT zeigten alle Studien für beide Verfahren ähnliche Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomverbesserung und die Lebensqualität. Es wurde festgestellt, dass die Anwendung der CLAP zu einem geringeren Blutverlust führt. [29]
- Die kanadische HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* bewertete das Verfahren CLAP im Jahr 2006 auf Grundlage dreier – auch dem IQWiG-Bericht zugrundeliegenden – RCTs, wovon zwei für eine Metaanalyse herangezogen werden konnten. Nach 2, 3 und mehr Jahren zeigte sich hinsichtlich der Symptomverbesserung ein signifi-

[24] Narayan P, Tewari A, Aboseif S, Evans C. A randomized study comparing visual laser ablation and transurethral evaporation of prostate in the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995; 154(6): 2083-2088.

[25] Suvakovic N, Hindmarsh JR. A step towards day case prostatectomy. Br J Urol 1996; 77(2): 212-214.

[26] Albert P, Bretheau D, Taverna GL, Aimino R, Morin N, Salvo A. Laser-assisted endoscopic resection: a new surgical technique for the treatment of benign prostatic hypertrophy; preliminary results of a study involving 100 patients. Arch Ital Urol Androl 1997; 69(1): 15-21.

[27] Bryan NP, Hastie KJ, Chapple CR. Randomised prospective trial of Contact LAser Prostatectomy (CLAP) versus Visual LAser coagulation of the Prostate (VLAP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 2-year follow-up. Eur Urol 2000; 38(3): 265-271.

[28] Suche in der Datenbank des *Centre for Reviews and Dissemination* der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb

[29] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

kanter Vorteil für die TURP, die maximale Harnflussrate unterschied sich weder nach 1, 2 oder 3 Jahren Follow-Up. Die Ergebnisse in Hinblick auf die Operationszeit, Katheterverweildauer und das Auftreten unerwünschter Ereignisse waren in den Studien nicht gleichgerichtet, tendenziell zeigte sich jedoch eine längere OP-Zeit und niedrigerer Katheterverweildauer nach CLAP.[30]

- In einem HTA-Bericht wurde durch das *National Institute of Health Research (NIHR)* 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP, darunter auch der Laservaporisationsverfahren durchgeführt. Hierbei wurde nicht zwischen CLAP, PVP und den Hybridverfahren unterschieden. Das Institut wertete die Behandlungsergebnisse von 854 Patienten aus, welche in 11 Studien mit moderater methodischer Qualität untersucht wurden. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass die Symptom-Scores nach Laservaporisation zu einigen Zeitpunkten schlechter waren (z. B. nach 12 Monaten). Auch kam es nach Anwendung der TURP tendenziell zu einer größeren Zunahme der max. Harnflussrate. In Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse wird auf die große Heterogenität der Studien verwiesen. Ob die genannten Unterschiede zwischen der Laservaporisation und der TURP für den Patienten spürbar oder klinisch relevant sind, wird offen gelassen. In Hinblick auf die Komplikationen wird dargestellt, dass Harnretention, Infektionen und Inkontinenz nach einer Laservaporisation häufiger, Bluttransfusionen und Strikturen seltener als nach TURP auftreten. Ein TUR-Syndrom trat nach Laservaporisation nicht auf. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Operations- und Krankenhausverweildauer konnten nicht dargestellt werden, gleiches galt für den Einfluss der Behandlungsverfahren auf die Lebensqualität (dies wurde jedoch nur in 3 Studien berichtet). Aufgrund der unterschiedlichen Definition der Laservaporisation können die Aussagen dieses HTA-Berichtes nur eingeschränkt in die Bewertung einfließen.[31]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die „Laservaporisation", nahmen aber ebenfalls eine zusammenfassende Bewertung von Studien zur CLAP, PVP, HoLAP und der Hybrid-Laser-Therapie vor. In Bezug auf die Symptomverbesserung nach 12 Monaten wurden tendenziell bessere Ergebnisse nach TURP gesehen, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant, gleiches galt für die Beeinflussung der maximalen Harnflussrate. Bezüglich der Beeinflussung der Lebensqualität wird berichtet, dass hierzu nur wenige Studien vorlagen, sich in diesen aber keine signifikanten Unterschiede fanden. Im Vergleich zur TURP waren nach Laservaporisation signifikant seltener Bluttransfusionen notwendig. Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Harnretention war nach Laservaporisation höher, in einer Studie wurde dies auch für das Auftreten einer Inkontinenz gezeigt. Eine erektile Dysfunktion trat tendenziell häufiger nach Laservaporisation auf, keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Harnwegsinfektionen und die Operationsdauer. Die Krankenhausverweildauer war nach Laservaporisation kürzer, die Re-Operationsrate höher als nach TURP.[32]

Leitlinienempfehlungen

- In der AWMF S2-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der Laservaporisation (CLAP/PVP) folgende Einschätzung gegeben:

[30] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[31] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[32] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

„Die Laservaporisation ist ein primär ablatives Verfahren. Derzeit liegen überwiegend Daten aus nicht-randomisierten Studien mit dem KTP (= Greenlight-Verfahren) vor. Eine kontrolliert-randomisierte Studie mit nur kurzzeitigem Follow-Up zeigte eine Wirkungsäquivalenz zur TURP bei geringerer Morbidität. Die Studienlage zeigt, dass Hochrisikopatienten und Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Antikoagulation mit diesem Operationsverfahren behandelt werden können

HoLEP und Laservaporisation sind primär ablative Verfahren mit deutlichem Einfluss auf die BPO bei geringer Morbidität und können als Alternative zur TURP (HoLEP, Laservaporisation) und offenen Operation (HoLEP) eingesetzt werden (HoLEP: "Evidenz"stufe 1b, Empfehlungsgrad A; Laservaporisation: "Evidenz"stufe 2a, Empfehlungsgrad B)." [33]

- Die europäische urologische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[34] die Laserverfahren, trennt aber nicht scharf zwischen VLAP, CLAP und PVP. Sie sieht eine Indikation bei Patienten mit einer Antikoagulantien-Medikation und beschreibt die VLAP/CLAP/PVP als eine gangbare Alternative zur TURP, wenn für diese eine Kontraindikation besteht oder der Erhalt der antegraden Ejakulation ein wichtiges Kriterium darstellt.[35]
- Die amerikanische urologische Fachgesellschaft *AUA* kommt in ihrer Leitlinie[36] 2003 bzgl. der Laservaporisation zu dem Fazit, dass die Laservaporisation im Vergleich zur transurethralen Elektrovaporisation (TUEVP) zu äquivalenten Ergebnissen in Bezug auf Symptomatik, max. Harnflussrate und Lebensqualität führt. In Bezug auf die Nebenwirkungen wird ausgeführt, dass Harnretention und ungeplante Re-Katheterisierungen nach TURP seltener auftreten.[37]

Zusammenfassende Bewertung

CLAP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
9	1	0	4	3

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass sich hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate keine konsistent signifikanten Unterschiede zwischen CLAP und Standard darstellen lassen (es zeigten sich Unterschiede in der Metaanalyse zum Parameter IPSS nach 3 und 12 Monaten zugunsten der TURP). Die Autoren der bewerteten Arbeiten nehmen aus klinischer Perspektive überwiegend eine Bewertung dahingehend vor, dass die Behandlungsergebnisse beider Verfahren in ei-

[33] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[34] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[35] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[36] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[37] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

nem ähnlichen Bereich liegen. Die CLAP führt im Vergleich zu Standard zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und der Katheterisierungsdauer. Es liegen Hinweise vor, dass Re-Katheterisierungen, Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach CLAP seltener auftreten. Ein TUR-Syndrom wurde beim Verfahren CLAP nicht berichtet.

- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (ein CCT der Evidenzstufe IIb) ergeben sich keine wesentlich ergänzenden Aspekte für die Nutzenbewertung der CLAP im Vergleich zu Standard.
- Die vorliegenden weiteren Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) bewerten die Laservaporisation, differenzieren jedoch z. T. nicht zwischen den eingesetzten Laserverfahren. In Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik sieht eine HTA-Institution (die sich auf die Bewertung der CLAP beschränkt) vergleichbare Behandlungsergebnisse, in zwei Berichten wird ein Vorteil für die TURP festgestellt (wobei in zwei Berichten die Verfahren CLAP/PVP, Hybrid-Laser-Therapie [in einem davon zusätzlich HoLAP] kombiniert bewertet werden).
- Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der zur PVP vorliegenden Studien (siehe dort) scheint prinzipiell gegeben, da die PVP ebenfalls ein Verfahren der Kontaktlaserablation darstellt und sich von den übrigen Kontaktlasern im Wesentlichen nur durch die Wellenlänge des verwendeten Lichts unterscheidet.
- Im Vergleich zur VLAP finden sich Hinweise für einen Vorteil der CLAP in Bezug auf die Verbesserung der irritativen Symptomatik, eine niedrigere Reinterventionsrate und eine kürzere Katheterisierungsdauer.
- Aussagen zum Vergleich der CLAP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten (*„Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)

B-3.3.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht, S. 421

Zur Untersuchung der VLAP bzw. VLAP DB wurden insgesamt 14 Studien identifiziert, in denen zum Vergleich eine Standardbehandlung (in allen Studien war es die TURP), CLAP, HoLRP oder kontrolliertes Zuwarten eingesetzt worden war. 2 Studien (jeweils VLAP vs. Standard) untersuchten Patientenpopulationen, die zu Studienbeginn unter einer Retention litten.

Die Ergebnisse des Vergleichs VLAP/kontrolliertes Zuwarten (1 Studie) ergaben bezüglich Symptomatik und Lebensqualität Hinweise auf einen Vorteil der VLAP. Hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer ist ein Vorteil zugunsten des kontrollierten Zuwartens immanent. Die Dokumentation der UEs lässt keine belastbare Aussage zu Gruppenunterschieden zu.

Für die Nutzenbewertung der VLAP im Vergleich mit der Standardbehandlung (in allen 9 Studien die TURP) liegt lediglich im Hinblick auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts ein Beleg eines Vorteils zugunsten der VLAP vor. Die Verweildauer war im Mittel 1,3 bis 4,3 Tage kürzer. Hinsichtlich der Symptome ist ein Vorteil der Standardbehandlung gegenüber VLAP belegt. Eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der VLAP gegenüber der TURP nicht belegt. Bezüglich der Lebensqualität zeigt sich ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der Standardtherapie. Die Ergebnisse zu den UEs liefern Hinweise, dass nach VLAP Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) seltener auftreten als unter Standardtherapie, wohingegen die Angaben zu Reinterventionen (schwerwiegendes UE) auf einen Unterschied zuungunsten VLAP hinweisen. Insgesamt liegt ein Hinweis dafür vor, dass schwerwiegende UEs seltener nach VLAP

auftraten. 2 Studien verglichen die VLAP DB mit der Standardbehandlung. Ergebnisse zur Lebensqualität wurden dort nicht berichtet. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, zur Krankenhausverweil- und zur Katheterisierungsdauer sowie zu UEs lässt sich kein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen ableiten.

Nur 1 Studie lieferte Ergebnisse zum Vergleich der VLAP mit der HoLRP. Hinsichtlich der Symptome und der UEs gibt es keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der beiden Interventionen. Allenfalls im Hinblick auf die Katheterisierungsdauer liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP vor. Daten zur Lebensqualität und zur Krankenhausverweildauer wurden in den Publikationen nicht dokumentiert.

Insgesamt kann für die VLAP als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer verringerten Dauer des Krankenhausaufenthalts führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren VLAP konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.3.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In der Stellungnahmen des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)*, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V beim G-BA eingegangen ist wird die Methode VLAP thematisiert:

- Bezüglich der Besserung der Symptomatik sei die transurethrale Laserkoagulation zur TURP laut *AK BPH der DGU* nahezu äquivalent, bei der Zunahme des Harnflusses zeigten sich Unterschiede zugunsten der TURP. Die transurethrale Laserkoagulation eigne sich für Patienten mit BPH-Erkrankung mit kleinem bis mittlerem Prostatavolumen jeder Konfiguration bei geringer bis mäßiger Obstruktion und geringer bis schwerer Symptomatik. Eine typische Begleiterscheinung des Verfahrens sei das Auftreten von dysurischen bzw. irritativen Beschwerden in der frühen posttherapeutischen Phase, im Einzelfall auch länger anhaltend, und die Notwendigkeit der Harnableitung in nahezu 100%. Die durchschnittliche posttherapeutische Katheterzeit wird mit bis zu 11.4 Tagen angegeben.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode VLAP nicht benannt oder bewertet.

B-3.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der visuellen Laserablation der Prostata (VLAP), wird durch Hitzeeinwirkung mittels Laser eine Koagulationsnekrose des Prostatagewebes induziert, die sekundär zu einer Gewebeablation führt. Das vom IQWiG abgegrenzte Verfahren VLAP DB (DB steht für Debridement) stellt aus medizinisch-fachlicher Sicht keine eigene Entität dar. Die VLAP wird auch unter der Bezeichnung *Sidefire-Laser* oder Laser mit *Right-angle-fibre* genannt; früher wurden auch Verfahren wie die transurethrale ultraschallgesteuerte Laserinzision der Prostata (TULIP) darunter subsumiert, welche jedoch ein anderes Wirkprinzip (Inzision) haben und mittlerweile verlassen wurden.

Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

VLAP vs. Standard

Im Vergleich zu Standard wurden vom IQWiG neun RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) bewertet. In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik konnte eine Metaanalyse durchgeführt werden (Evidenzstufe Ia). Hierbei zeigten sich nach 6 und 12 Monaten signifikante Vorteile nach Anwendung des Standardverfahrens (TURP). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich in Bezug auf die Lebensqualität ein numerischer aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Standard gegenüber VLAP. Eine kürzere Krankenhausverweildauer nach VLAP kann laut IQWiG als belegt gelten, bei der Katheterverweildauer konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Blutungen und Ejakulationsdysfunktionen traten nach Standard häufiger auf, Reinterventionen waren nach VLAP häufiger nötig. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht. Nach 6 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard, der nach 12 Monaten numerisch deutlich war, aber keine statistische Signifikanz mehr aufwies.

Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus der metaanalytischen Auswertung der vorliegenden Studien in Bezug auf die obstruktive und irritative Symptomatik muss eine weitere differenzierte Darstellung der Ergebnisse nicht erfolgen.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

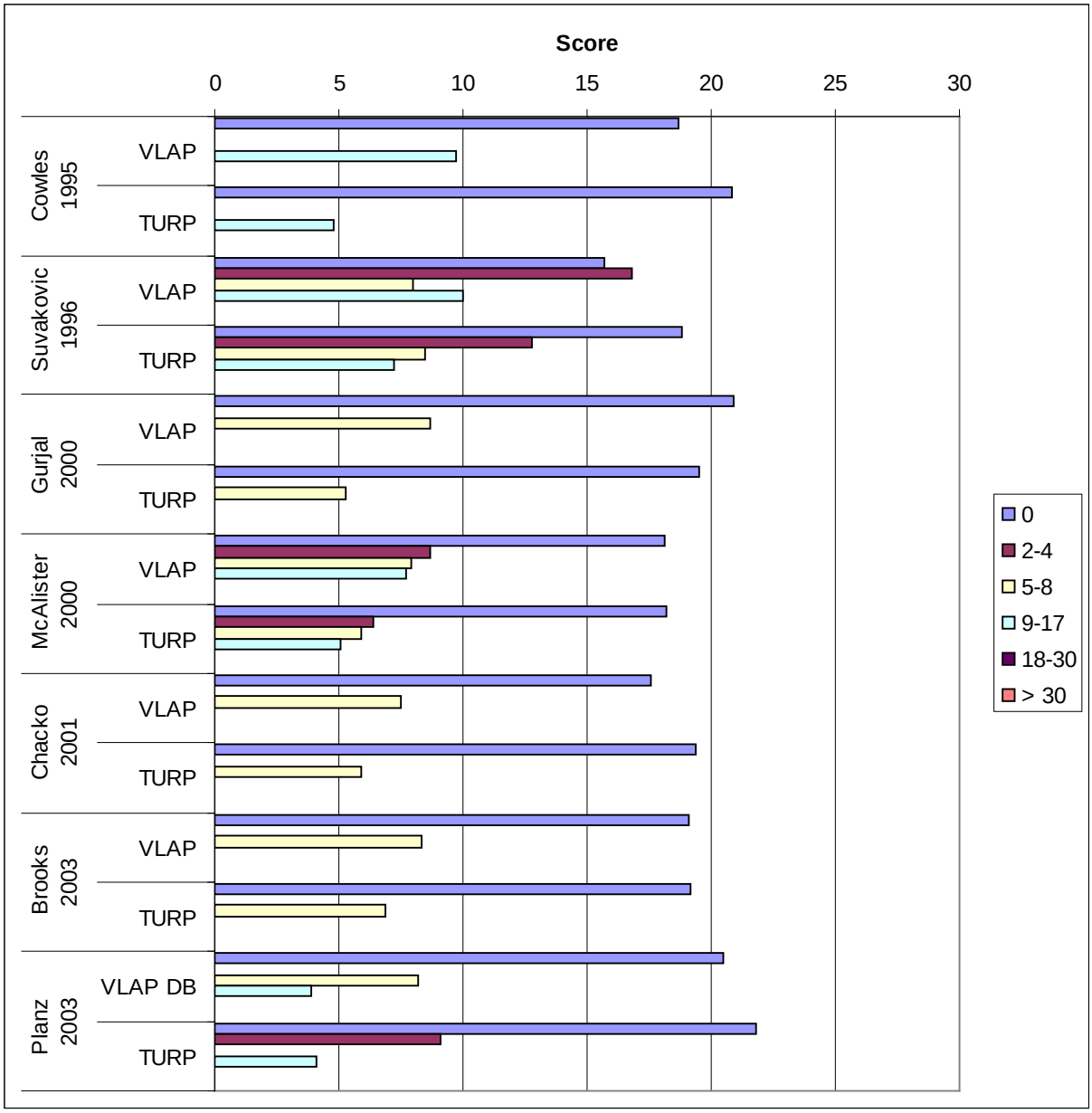

Abbildung 2: VLAP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten Studien (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up-Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Aus medizinisch-fachlicher Sicht hätte zusätzlich eine Studie einbezogen werden können, die das IQWiG den Hybrid-Laserverfahren zugeordnet hat:

- In einer kontrollierten Studie von *Pypno et al.* (2000) werden die Ergebnisse von 259 konsekutiv behandelten Patienten in 3 Gruppen dargestellt: TURP (n=112), VLAP (n=117) und ILK (n=30). Das IQWiG hat diese Studie den Hybrid-Laserverfahren zugeordnet, da die VLAP im Kontakt- und Nicht-Kontaktverfahren durchgeführt wurde, die koagulierende Komponenten scheint bei dieser Studie jedoch zu überwiegen, so dass eine Bewertung als VLAP-Verfahren aus medizinisch-fachlicher Sicht zutreffender gewesen wäre. Die Autoren geben an, dass sich der Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu Baseline nach 6 Monaten signifikant verbessert hatten. Bis zu einem maximalen Follow-Up von 4 Jahren

seien diese Veränderungen stabil geblieben. Vergleiche der Verfahren untereinander werden nicht berichtet. Es wird beschrieben, dass nach ILK und VLAP keine wesentlichen unerwünschten Ereignisse aufgetreten seien. Die Autoren folgern, dass die Methoden ILK und VLAP weniger effektiv als die TURP seien, letztere stelle auch weiterhin den Goldstandard dar. ILK und VLAP werden jedoch als sichere Methoden mit einem niedrigen Komplikationsrisiko beschrieben.[38]

In einer weiteren Arbeit wurde untersucht, ob eine Kombination zweier Laser (*Hybrid-Laser-Therapie* laut IQWiG) Vorteile gegenüber der alleinigen VLAP bietet:

- Die Arbeit von *Langley et al. (1997)* wurde vom Institut nicht bewertet, da hier nur Daten eines Follow-Up nach 3 Monaten vorlagen. Auch stand hier im Vordergrund, ob die additive Blasenhalsinzision mittels KTP-Laser einen Vorteil zur alleinigen Koagulation mittels Nd:YAG-Laser bietet. Für die Nutzenbewertung ergeben sich aus dieser Studie somit keine relevanten ergänzenden Hinweise.[39]

VLAP vs. CLAP

Im Vergleich zur CLAP hat das IQWiG vier RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) bewertet, die jedoch nicht zu allen Endpunkten vergleichende Aussagen ermöglichten.[40] [41] [42] [43] Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte nicht erfolgen, da lediglich in einer Studie ausreichende Angaben zu Varianzmaßen vorlagen Hinsichtlich der obstruktiven und irritativen Symptomatik stellte das Institut fest, dass ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen nicht belegt ist, Hinweise auf einen Vorteil zugunsten CLAP jedoch vorliegen. Hinsichtlich der Krankenhaus- und Katheterverweildauer konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, die berichtete Katheterverweildauer ist jedoch nach CLAP numerisch deutlich kürzer. Zur Lebensqualität konnten keine relevanten Aussagen gemacht werden, bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse werden Hinweise auf eine geringere Reinterventionsrate nach CLAP dargestellt. Bezüglich der maximalen Harnflussrate kommt das Institut zu der Einschätzung, dass insgesamt Hinweise auf eine größere maximale Harnflussrate unter CLAP im Vergleich zu VLAP vorliegen.

VLAP vs. Scheinbehandlung

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* konnten nicht identifiziert werden.

[38] Pypno W, Husiatynski W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):194-8.

[39] Langley SE, Gallegos CR, Moisey CU. A prospective randomized trial evaluating endoscopic Nd:YAG laser prostate ablation with or without potassium titanyl phosphate (KTP) laser bladder neck incision. Br J Urol 1997; 80(6): 880-884.

[40] Narayan P, Tewari A, Aboseif S, Evans C. A randomized study comparing visual laser ablation and transurethral evaporation of prostate in the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995; 154(6): 2083-2088.

[41] Suvakovic N, Hindmarsh JR. A step towards day case prostatectomy. Br J Urol 1996; 77(2): 212-214.

[42] Albert P, Bretheau D, Taverna GL, Aimino R, Morin N, Salvo A. Laser-assisted endoscopic resection: a new surgical technique for the treatment of benign prostatic hypertrophy; preliminary results of a study involving 100 patients. Arch Ital Urol Androl 1997; 69(1): 15-21.

[43] Bryan NP, Hastie KJ, Chapple CR. Randomised prospective trial of Contact LAser Prostatectomy (CLAP) versus Visual LAser coagulation of the Prostate (VLAP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 2-year follow-up. Eur Urol 2000; 38(3): 265-271.

VLAP vs. kontrolliertes Zuwarten

Für die Bewertung der VLAP im Vergleich zu kontrolliertem Zuwarten *(„Watchful waiting")* hat das IQWiG eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) bewertet:

- In der sog. CLasP-Studie (*Donnovan et al., 2000)* [44] zeigten sich Hinweise auf eine Überlegenheit der VLAP in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik (IPSS) und die Verbesserung der Lebensqualität. Angaben zum Auftreten unerwünschter Ereignisse ließen sich nicht extrahieren. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind bei einem Vergleich mit einem konservativen Vorgehen naturgemäß keine relevanten Vergleichsparameter. Aus methodischen Gründen konnte die Studie in Bezug auf die max. Harnflussrate lediglich Hinweise auf einen Vorteil für VLAP aufzeigen.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

Evidenzsynthesen[45]

- Die US-amerikanische *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kommt in ihrem HTA-Bericht zu dem Schluss, dass sich ein Jahr nach Durchführung einer VLAP eine ähnliche Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität wie nach TURP zeigt. Dabei wird für die VLAP eine geringere Krankenhausverweildauer, aber eine längere Katheterisierungsdauer gegenüber TURP festgestellt. Schwere unerwünschte Ereignisse waren nach VLAP weniger häufig als bei Patienten nach TURP, während eine Reintervention häufiger nach VLAP als nach TURP nötig wurde. [46]
- Der kanadische HTA-Bericht des *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* stellt fest, dass die TURP einen signifikant größeren Effekt auf die Symptomatik als VLAP zeigt. Auch hatten Patienten nach VLAP eine signifikant längere Katheterverweildauer und signifikant zeigten höhere Re-Operationsraten als Patienten nach TURP. Die Notwendigkeit von Bluttransfusionen rangiert zwischen 0% - 8.3% bei TURP. Für die monopolare Elektrovaporisation (TVP) wird diese Rate mit 1.7% angegeben, bei VLAP mit 0.4%.[47]
- In einem HTA-Bericht des *National Institute of Health Research (NIHR)* wurde 2008 anhand der Behandlungsdaten von 1231 Patienten aus 13 randomisiert-kontrollierten Studien eine Kosten-Nutzenbewertung der Laserkoagulation im Vergleich mit TURP durchgeführt. Dabei wurde allerdings nicht zwischen den verschiedenen Techniken der Laserkoagulation unterschieden. Darunter fallen die interstitielle Laserkoagulation (ILK), die visuelle Laserablation (VLAP) und die transurethrale Laserprostatektomie. Eine dezidiert getrennte Darstellung der einzelnen Verfahren sei anhand der Beschreibungen in den Studien nicht möglich gewesen. Die Laserkoagulation zeigte nach 12 Monaten schlechtere Ergebnisse bzgl. der Symptomatik, Lebensqualität und maximalen Harnflussrate als die TURP. Demgegenüber war das Auftreten von Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz bei Laser-

[44] Donovan JL, Peters TJ, Neal DE, Brookes ST, Gujral S, Chacko KN, Wright M, Kennedy LG, Abrams P. A randomized trial comparing transurethral resection of the prostate, laser therapy and conservative treatment of men with symptoms associated with benign prostatic enlargement: The CLasP study. J Urol. 2000;164(1):71.

[45] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[46] Agency for Health Research and Quality. Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. Rockville, Maryland: Technology Assessment Program 2004.

[47] The Medical Advisory Secretariat/ Ministry of Health and Long-Term Care. Energy delivery systems for treatment of benign prostatic hyperplasia. Toronto, Ontario: Health Technology Policy Assessment 2006.

koagulation geringer als bei TURP, während das Auftreten von Harnretention und Harnwegsinfektionen gehäufter bei Patienten mit Laserkoagulation auftrat. Hinsichtlich des TUR-Syndroms konnten hingegen keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen festgestellt werden (0% nach Laserkoagulation vs. 3.4% nach TURP). Operationsdauer und Krankenhausverweildauer waren allerdings nach Laser-Behandlung kürzer als nach TURP, gleichwohl die Re-Operationsrate nach Laserkoagulation höher als nach TURP war. Aufgrund der gemeinsamen Betrachtung aller koagulierenden Laserverfahren können aus dieser Arbeit keine VLAP-spezifischen Aussagen extrahiert werden.[48]

- In einer systematischen Übersichtsarbeit von *Lourenco et al. (2008)* werden die Verfahren der Laserkoagulation nicht behandelt. [49]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird als koagulierendes Laserverfahren nur die ILK genannt. In Bezug auf die nicht genannten Verfahren wird ausgeführt, dass diese aufgrund einer unzulänglichen Datenlage nicht beurteilt wurden.[50]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[51] die Laserverfahren. Die VLAP bzw. Laserkoagulation wird unter dem Terminus *Right-angle-fibre* beschrieben. Die EAU sieht eine Indikation bei Patienten mit einer Antikoagulantien-Medikation und beschreibt die Laserkoagulation als eine gangbare Alternative zur TURP, wenn für diese eine Kontraindikation besteht oder der Erhalt der antegraden Ejakulation ein wichtiges Kriterium darstellt.[52]
- Die Leitlinie der *American Urological Association (AUA)* zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie[53] führt das Verfahren der visuellen Laserablation der Prostata unter dem Begriff der transurethralen Laserkoagulation. Demnach ist die VLAP als eine effektive chirurgische Behandlung der BPH zu empfehlen. Gleichwohl die Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und der Harnflussrate der von TURP äquivalent ist, berichten die Autoren über signifikant längere postoperative Katheterisierungszeiten und vermehrtes Auftreten irritativer Beschwerden beim Wasserlassen unter VLAP. Meta-Analysen hätten gezeigt, dass die VLAP signifikant höhere Raten an Harnretention und infolgedessen sekundärer Katheterisierung als die TURP mit sich bringe (21% versus 5%).

[48] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[49] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[50] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[51] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[52] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[53] The American Urological Association: BPH – Guideline on the management of benign prostate hyperplasia (BPH). 2003.

Zusammenfassende Bewertung

VLAP				
Primärstudien			Evidenz-synthesen	Leitlinien-empfehlungen
RCTs	CCTs	Sonstige		
15	1	0	3	3

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass die VLAP hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate der Standardtherapie teils signifikant unterlegen ist. Die VLAP führt im Vergleich zu Standard zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, Unterschiede in Bezug auf die Katheterverweildauer zeigen sich (entgegen der Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen, die eine längere Katheterverweildauer nach VLAP darstellen konnten) nicht. Es liegen Hinweise vor, dass Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach VLAP seltener auftreten.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (je ein RCT bzw. CCT mit fraglicher Zuordnung zu diesem Verfahren) finden sich ebenfalls Hinweise auf eine Unterlegenheit der VLAP in Bezug auf die Beeinflussung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter im Vergleich zur TURP (Evidenzstufe Ib bzw. IIb).
- Die Einschätzungen und Empfehlungen aus den vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) sind hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik uneinheitlich. Eine längere Katheterverweildauer, längere OP-Dauer und höhere Reinterventionsrate nach VLAP im Vergleich zu TURP werden jedoch konstatiert. Zu bemerken ist jedoch, dass sich diese Aussagen z. T. auf zusammenfassende Bewertungen mehrerer Verfahren der Laserkoagulation beziehen.
- Im Vergleich zur CLAP finden sich Hinweise für einen Nachteil der VLAP in Bezug auf die Verbesserung der irritativen Symptomatik, eine höhere Reinterventionsrate und eine längere Katheterisierungsdauer.
- Gegenüber kontrolliertem Zuwarten *(„Watchful waiting")* zeigten sich Hinweise auf eine Überlegenheit der VLAP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Belastbare Aussagen zum unterschiedlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse lassen sich nicht treffen.
- Aussagen zum Vergleich der VLAP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* können nicht getroffen werden.

B-3.4 Hybrid Laser-Therapie

B-3.4.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht, S. 422

Zur Untersuchung der Hybrid-Laser-Therapie wurden 4 Studien zum Vergleich mit der Standardbehandlung identifiziert. In 2 dieser Studien kam die Laserkombination von KTP mit Nd:YAG zum Einsatz, in 2 Studien die Kombination von CLAP mit VLAP. Die Vergleichsbehandlung war in den Studien zu KTP/Nd:YAG jeweils die TURP, in jenen zur CLAP/VLAP in 1 Studie die TURP und in 1 die TVP. Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen für beide Laserkombinationen jeweils weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit gegenüber der Standardbehandlung. Die Lebensqualität wurde nur in 2 Studien (1 Studie zu KTP/Nd:YAG vs. TURP und 1 Studie CLAP/VLAP vs. TVP) untersucht, diese zeigen keinen Vorteil zugunsten einer der Interventionen. Bei Betrachtung der Laserkombination

KTP/Nd:YAG liegt hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer kein Beleg für einen Unterschied vor. Für die Kombination CLAP/VLAP ist hinsichtlich der Katheterisierungsdauer im Gegensatz zur Krankenhausverweildauer zumindest ein Hinweis für eine Überlegenheit der Standardtherapie (TURP und TVP) gegeben. Die Ergebnisse zu den UEs liefern Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Rekatheterisierungen (nicht schwerwiegendes UE) nach KTP/Nd:YAG gegenüber TURP. Nach Standard (TURP und TVP) waren gegenüber CLAP/VLAP vermehrt Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE), jedoch nach der Laserkombination vermehrt Retentionen (nicht schwerwiegendes UE) und Reinterventionen (schwerwiegendes UE) zu beobachten.

Insgesamt liegt für die Hybrid-Laser-Therapie kein Beleg eines Vorteils hinsichtlich der betrachteten Zielgrößen vor.

Rapid Report

Für das Verfahren der Hybrid-Laser-Therapie konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.4.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangen sind, findet die Hybrid-Laser-Therapie keine Erwähnung.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Hybrid-Laser-Therapie nicht benannt oder bewertet.

B-3.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Das IQWiG gruppiert verschiedene Verfahren, in denen Laser mit einer resezierenden/vaporisierenden und koagulierenden Komponente kombiniert verwendet wurden, als eigene Entität („Hybrid-Laser-Therapie“). Eine solche Betrachtung hat sich in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt. In den vorliegenden HTA-Berichten wird nur durch die amerikanische AHRQ eine ähnliche Unterteilung vorgenommen, aber festgestellt, dass die Hybrid-Laserverfahren technisch zu variabel sind, um generalisierbare Schlussfolgen für die Behandlungskategorie ziehen zu können. Andere, wie z. B. das englische NIHR gruppieren die entsprechenden Studien (in denen ein *„Hybrid laser treatment“* benannt ist) nach der dominanten Laserkomponente (koagulierend oder vaporisierend). Dass das Behandlungsverfahren „Hybrid-Laser-Therapie“ aus medizinisch fachlicher Sicht keine klare Abgrenzung erfahren hat, wird auch daran deutlich, dass die wesentlichen Leitlinien *(DGU, EAU und AUA)* dieses Verfahren nicht benennen.

Aufgrund einer einheitlichen Vorgehensweise der Bewertung in diesem Bericht wird jedoch der vom IQWiG gewählten Einteilung gefolgt. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine anschließende leistungsrechtliche Bewertung aufgrund der unscharfen Begrifflichkeit nicht möglich ist.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

Hybrid-Laser-Therapie vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von vier bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Hybrid-Laserverfahren gegenüber TURP nachweisen, eine Gleichwertigkeit sei ebenfalls nicht belegt. Alle vier Studien wiesen laut Institut Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf.

In zwei Studien *(Carter et al. 1999* und *Shingleton et al. 2002)* wurde eine Kombination eines KTP/d:YAG Lasers eingesetzt, in zwei weiteren *(Tuhkanen et al. 2001* und *Abdel-Khalek 2003)* eine vom Institut als CLAP/VLAP bezeichnete Kombination, wobei hierbei ebenfalls ein Nd:YAG Laser in zwei unterschiedlichen Anwendungsmodi zum Einsatz kam. In der vom Institut durchgeführten Metaanalyse (Evidenzstufe Ia) zeigten sich nach 6 und 12 Monaten keine Unterschiede hinsichtlich der Symptomatik. Nach 24 Monaten zeigte sich im Vergleich CLAP/VLAP versus Standard in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik ein signifikanter Vorteil für Standard, allerdings nur unter Einbeziehung einer Studie *(Abdel-Khalek et al. 2003)*, in der die TUEVP und nicht die TURP die Vergleichsintervention darstellte. Die Lebensqualität wurde in nur zwei Studien untersucht, hierbei zeigten sich keine gleichgerichteten Ergebnisse, eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden. In Bezug auf die Katheterverweildauer ergab sich nur ein Hinweis auf einen Vorteil der Kombination CLAP/VLAP gegenüber Standard, die Krankenhausverweildauer unterschied sich nicht signifikant.

Durch die Autoren der bewerteten Studien wurden die Ergebnisse, die in der Zusammenschau aus statistischer Sicht laut IQWiG keine eindeutige Aussage bzgl. Über- oder Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren zulassen, jeweils in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- *Carter et al.* weisen in den beiden zugrundeliegenden Publikationen darauf hin, dass eine Therapie mit KTP/d:YAG-Laser nach einem Jahr zur TURP vergleichbare Verbesserungen in Bezug auf den Symptomscore, die maximale Harnflussrate und das Restharnvolumen sowie krankheitsspezifische Aspekte der Lebensqualität zeigen konnte.[54] [55]
- *Shingleton et al.* stellen in ihrer abschließenden Publikation dar, dass die Kombination eines KTP/d:YAG Lasers zu ähnlich dauerhaften Ergebnissen wie die TURP bei vergleichbarer Morbidität, Komplikationsrate und Reinterventionsrate führt.[56]
- *Tukhanen et al.* untersuchten Patienten mit einem Prostatavolumen > 40ml. Bei diesem Kollektiv zeigte sich, dass beide Verfahren nach 2 Jahren zu einem guten Behandlungsergebnis führen. Die tendenziell besseren Ergebnisse nach TURP erreichten im Gruppenvergleich keine Signifikanz. Die Reinterventionsrate nach Hybrid-Laser-Therapie war höher. Begründet wird dies mit einem geringeren Gewebeabtrag, der sich auch in einer geringeren Verbesserung der objektivierbaren Outcomeparameter zeigte.[57]

[54] Carter A, Sells H, Speakman M, Ewings P, MacDonagh R, O'Boyle P. A prospective randomized controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up. BJU Int 1999; 83(3): 254-259.

[55] Carter A, Sells H, Speakman M, Ewings P, O'Boyle P, MacDonagh R. Quality of life changes following KTP/Nd:YAG laser treatment of the prostate and TURP. Eur Urol 1999; 36(2): 92-98.

[56] Shingleton WB, Farabaugh P, May W. Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60(2): 305-308.

[57] Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M. Two-year follow-up results of a prospective randomized trial comparing hybrid laser prostatectomy with TURP in the treatment of big benign prostates. Scand J Urol Nephrol 2001; 35(3): 200-204.

- *Abdel-Khalek et al.* untersuchten ein Hybrid-Laserverfahren im Vergleich zur Elektrovaporisation (TUEVP) und stellten einen signifikanten Unterschied zugunsten der TUEVP in Bezug auf den Symptomscore dar. Sie begründen dies mit einem höheren Gewebeabtrag nach TUEVP und sehen diese Methode als gute Alternative zur TURP.[58]

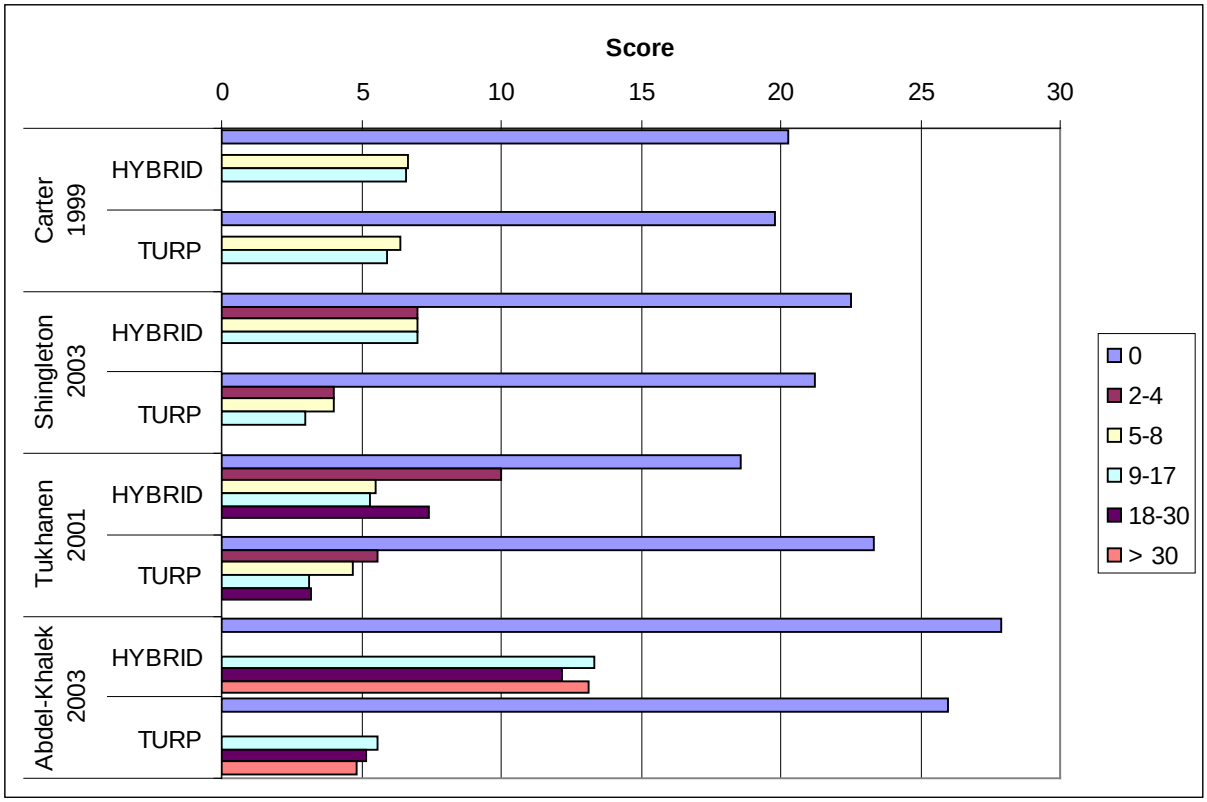

Abbildung 3: Hybrid-Laser-Therapie - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up-Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Bei Vorliegen von vier RCTs, welche in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es zunächst primär nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse relevanter CCTs (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt:

- In einer kontrollierten Studie von *Pypno et al.* werden die Ergebnisse von 259 konsekutiv behandelten Patienten in 3 Gruppen dargestellt: TURP (n = 112), VLAP (n = 117) und ILK (n = 30). Das IQWiG hat diese Studie den Hybrid-Laserverfahren zugeordnet, da die VLAP im Kontakt- und Nicht-Kontaktverfahren durchgeführt wurde, die koagulierende Komponenten scheint bei dieser Studie jedoch zu überwiegen, so dass eine Bewertung als VLAP-Verfahren aus medizinisch-fachlicher Sicht zutreffender gewesen wäre. Die Autoren geben an, dass sich der Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu Baseline nach 6 Monaten signifikant verbessert hatten. Bis zu einem maximalen Follow-Up von 4 Jahren seien diese Veränderungen stabil geblieben. Wesentliche unerwünschte Ereignisse wer-

[58] Abdel-Khalek M., El-Hammady S, Ibrahiem EH. A 4-year follow-up of a randomized prospective study comparing transurethral electrovaporization of the prostate with neodymium: YAG laser therapy for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2003; 91(9): 801-805.

den nicht angegeben. Die Autoren folgern, dass die Methoden ILK und VLAP weniger effektiv als die TURP sind, letztere stelle auch weiterhin den Goldstandard dar. ILK und VLAP werden jedoch als sichere Methoden mit einem niedrigen Komplikationsrisiko beschrieben.[59]

- Die Arbeit von *Langley et al.* wurde vom Institut nicht bewertet, da hier nur Daten eines Follow-Up nach 3 Monaten vorlagen. Auch stand hier im Vordergrund, ob die additive Blasenhalsinzision mittels KTP-Laser einen Vorteil zur alleinigen Koagulation mitteln Nd:YAG-Laser bietet. Für die Nutzenbewertung ergeben sich aus dieser Studie somit keine relevanten ergänzenden Hinweise.[60]

Hybrid-Laser-Therapie vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting")* konnten nicht identifiziert werden

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

Evidenzsynthesen[61]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* werden die Hybrid-Laserverfahren nicht genannt und die Arbeit von *Shingleton et al.* den KTP-Laserverfahren (Photoselektive Vaporisation, PVP) zugeordnet.[62]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die Hybrid-Laserverfahren auf der Grundlage von 7 Studien und stellte fest, dass die Hybrid-Laserverfahren technisch zu variabel sind, um generalisierbare Schlussfolgen für die Behandlungskategorie ziehen zu können.[63]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Studien von *Carter et al., Shingleton et al.* und *Tuhkanen et al.* werden unter den Kontaktlaserverfahren (CLAP) verortet, die Arbeit von *Abdel-Khalek et al.* zwar genannt, aber nicht weiter ausgewertet. Aussagen dieses HTA-Berichtes lassen sich somit nicht direkt mit denen aus dem IQWiG-Bericht vergleichen.[64]

[59] Pypno W, Husiatynski W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):194-8.

[60] Langley SE, Gallegos CR, Moisey CU. A prospective randomized trial evaluating endoscopic Nd:YAG laser prostate ablation with or without potassium titanyl phosphate (KTP) laser bladder neck incision. Br J Urol 1997; 80(6): 880-884.

[61] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[62] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[63] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[64] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die Hybrid-Laser-Therapie nicht untersucht.[65]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 finden die Hybrid-Laserverfahren keine Erwähnung.[66]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 erschienenen Leitlinie die Hybrid-Laserverfahren nicht. In der Einleitung finden verschiedene Lasertypen und Anwendungsformen ohne Nennung der Hybrid-Laser-Therapie Erwähnung.[67]
- In der Leitlinie[68] der amerikanischen Fachgesellschaft AUA von 2003 wird die Hybrid-Laser-Therapie nicht genannt.[69]

Zusammenfassende Bewertung

Hybrid-Laser-Therapie				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
4	2	0	1	0

- Aus medizinisch-fachlicher Sicht erscheint eine strenge Abgrenzung der Hybrid-Laserverfahren von den rein koagulierenden (VLAP) oder vaporisierenden (CLAP) Anwendungsformen schwierig, da in den vom IQWiG betrachteten Studien jeweils eine dieser Formen das wesentliche Therapieprinzip darstellt.
- Die im IQWiG-Bericht dargestellten Ergebnisse müssen unter den vorgenannten Einschränkungen bewertet werden. Für die Hybrid-Laser-Therapie nach Definition des IQWiG kann auf Basis der vom Institut ausgewerteten Studien (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) festgestellt werden, dass sich diese hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik bei Beschränkung auf Studien mit der Vergleichsintervention TURP nicht signifikant unterschieden. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich Hinweise auf einen Vorteil der TURP, die Katheterverweildauer ist nach TURP wahrscheinlich kürzer (kein Nachweis signifikanter Unterschiede), die Krankenhausverweildauer unterscheidet sich nicht signifikant. Zu Aspekten der Lebensqualität können keine gesicherten Aussagen getroffen werden. Es liegen Hinweise vor, dass Retentionen und Reinterventionen häufiger nach Hybrid-Laser-Therapie, Ejakulationsdysfunktionen häufiger nach TURP auftreten.

[65] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

[66] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[67] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[68] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[69] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

- Aufgrund der unklaren Definition der Hybrid-Laser-Therapie finden sich ergänzend keine wesentlichen Studien gleicher oder niedrigerer Evidenzstufe.
- Nur eine der vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) stellt die Hybrid-Laser-Therapie als Behandlungsentität dar, kommt jedoch zu dem Schluss, dass aufgrund großer technischer Variabilität keine generalisierenden Aussagen möglich sind.
- Aussagen zum Vergleich der CLAP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten (*„Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.
- Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Bewertung der Hybrid-Laser-Therapie als Behandlungsentität aufgrund der technischen Variabilitäten nicht zweckmäßig erscheint.

B-3.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK)

B-3.5.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht, S. 422

Zur Bewertung der ILK wurden insgesamt 5, zum Teil mehrarmige Studien mit den Vergleichen Standardbehandlung, TUMT, TUNA und TEAP identifiziert.

Alle 5 Studien verglichen die ILK mit der TURP. In 1 Studie erhielt ein Teil der Kontrollpatienten eine TUIP. Es liegt hinsichtlich der Symptomatik kein Beleg für einen Vorteil oder eine irrelevante Unterlegenheit gegenüber der TURP vor. Die Resultate zur Lebensqualität liefern keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen. Bezüglich der Krankenhausverweildauer ist ein Vorteil der ILK mit einem Unterschied von im Mittel 0,5 bis 5,3 Tagen belegt. Ein Vergleich der Ergebnisse zur Katheterisierungsdauer ist aufgrund unterschiedlicher Katheterarten nicht sinnvoll. Hinsichtlich der UEs liegen Hinweise auf eine Häufung von Harnwegsinfektionen (nicht schwerwiegendes UE) und Reinterventionen (schwerwiegendes UE) nach ILK vor. Demgegenüber traten Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und Erektionsdysfunktionen (UE unklarer Klassifizierung) sowie behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) häufiger nach Standard auf.

In nur 1 Studie wurde die ILK mit der TUMT verglichen. Für die im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt mit einer Ausnahme kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor. Hieraus kann jedoch keine Gleichwertigkeit abgeleitet werden, da die Studie dafür nicht angelegt war. Die Ausnahme bildet die Dauer der Krankenhausaufenthalte, bei der sich ein Vorteil zugunsten der TUMT gegenüber der ILK zeigt. Aufgrund der unterschiedlichen Katheterarten, die in den Behandlungsgruppen verwendet wurden, ist ein Vergleich der Katheterisierungsdauern nicht sinnvoll.

Auch zum Vergleich ILK vs. TUNA sowie ILK vs. TEAP ging nur 1 Studie in die Nutzenbewertung ein. Daten zur Katheterisierungsdauer wurden nicht dokumentiert. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor.

Insgesamt kann für die ILK als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer verringerten Dauer des Krankenhausaufenthalts führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren ILK konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.5.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Unter den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode ILK in der Stellungnahme des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie* der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* thematisiert:

- Die Ergebnisse der ILK seien in mehr als 30 kontrollierten klinischen Studien mit einer Langzeitnachbeobachtungszeit bis zu 84 Monaten und in mehreren randomisierten kontrollierten Studien mit 38–199 Patienten und einem Follow-Up von 6–24 Monaten dokumentiert. Die ILK habe sich bezüglich der Besserung der Symptome gegenüber der TURP als vergleichbar erwiesen, bezüglich der Verbesserung des maximalen Harnflusses sei die TURP überlegen. Die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Harnverhaltes unmittelbar nach Therapie werde mit 90-100% angegeben. Die Katheterisierungszeit werde in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angegeben und reiche von durchschnittlich 2.3 bis hin zu 11.9 Tagen. Große Unterschiede in den Studien beträfen auch die durch ILK erzielte Volumenreduktion, die in den meisten der ca. 15 Studien, die hierzu über vollständige Daten berichten, zwischen 20 und 30% (8.3 – 41.6%) beziffert werde. Große Unterschiede bestünden auch bzgl. der Retherapieraten - meist mit der TURP - wegen persistierender Symptomatik (= primäre Therapieversager). In ca. 20 Studien liege diese zwischen 0 und 24.3%, in der überwiegenden Mehrzahl bei ca. 10% innerhalb von 12 Monaten.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wurde die Methode ILK erneut durch den *Arbeitskreis BPH der DGU* bewertet.

- In der Stellungnahme der *AG BPH der DGU* wird ein aktualisierter tabellarischer Überblick bzgl. der Behandlungsergebnisse der ILK in RCTs, CCTs und Fallserien gegeben (unter Einschluss von Studien bis zum Publikationsjahr 2007). Zudem werden die Ergebnisse von urodynamischen Studien in Bezug auf die ILK angegeben. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte wird gefolgert, dass die ILK im prospektiv randomisierten Vergleich mit der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bezüglich der Besserung der Symptome gegenüber der TURP als weitgehend vergleichbar erwiesen habe, bezüglich der Verbesserung des maximalen Harnflusses habe die TURP besser abgeschnitten. In der Mehrzahl der Studien liege die Reinterventionsrate wegen persistierender Symptomatik bei ca. 5-10% der mit ILK behandelten Patienten. ILK-spezifische Komplikationen seien nicht bekannt. Andere Komplikationen (Harnröhren- und Blasenhalsstriktur, fieberhafte Harnwegsinfektion, Epididymitis, Prostatitis) seien in der ersten Studie nach der ILK mit ähnlicher Häufigkeit wie nach anderen transurethralen Verfahren beobachtet worden, traten jedoch in den neuen Serien nicht mehr auf. Eine permanente Inkontinenz sei bisher nicht beschrieben worden, gleiches gelte für die erektile Dysfunktion. Der Verlust der prograden Ejakulation sei auch bei der ILK nicht auszuschließen, besonders bei aggressiver Therapie im Bereich des Blasenhalses. Insgesamt sei das Risiko schwerwiegender Komplikationen nach ILK eindeutig geringer, als bei den Standardverfahren, das Blutungsrisiko werde minimiert. Das Risiko eines TURP-Syndroms bestehe zudem nicht. Die ILK stelle eine sinnvolle Alternative zur medikamentösen Therapie einerseits und zur TURP/operativen Therapie andererseits dar. Anders als mit der medikamentösen Therapie, die dauerhaft gegeben werden muss, könne mit einer einmaligen ILK-Behandlung eine signifikante Besserung der subjektiven Symptomatik und der objektiven Parameter erreicht werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit könne durch die ambulant durchführbare ILK eine TURP/operative Therapie vermieden werden. Der *AK BPH der DGU* benennt zudem spezifische Patientengruppen, die von einer ILK besonders profitieren könnten, bzw. bei denen andere Verfahren nicht durchführbar sind: 1. Patienten mit Komplikationen im unteren oder oberen Harntrakt (z. B. Blasensteine, Blasendivertikel, bilateralen Harnstauungsnieren oder Niereninsuffizienz), 2. Patienten mit anderen zusätzlichen Erkrankungen

(Komorbiditäten), die eine Standardtherapie wegen erheblicher Gefährdungen und besonderer Risiken ausschließen. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit wird auf die im Vergleich zur TURP günstigere ambulante Durchführbarkeit hingewiesen.

B-3.5.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der interstitiellen Laserkoagulation (ILK) werden Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser eingesetzt. Die Laserfasern werden in der Regel transurethral in das Prostatagewebe eingebracht (eine perineale Einbringung ist ebenfalls beschrieben) und erzeugen über thermische Effekte eine Koagulationsnekrose, die zu einer sekundären Ablation führt.

Der Eingriff kann auch in Lokalanästhesie und somit potenziell ambulant erfolgen.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

ILK vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von fünf bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der ILK gegenüber TURP nachweisen, eine Gleichwertigkeit sei ebenfalls nicht belegt. In der vom Institut durchgeführten Metaanalyse (Evidenzstufe Ia) zeigten sich nach 3 und 12 Monaten Hinweise auf einen Vorteil nach Standard (TURP) in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik, nach 6 und 24 Monaten waren jedoch keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich keine gleichgerichteten Ergebnisse, eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden. Die Krankenhausverweildauer war – auch aufgrund der ambulanten Durchführbarkeit – nach ILK kürzer. Die Katherterverweildauer war nach ILK länger, wobei dies teilweise suprapubische Katheter betraf. Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse konnten keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Es ergaben sich Hinweise auf eine Häufung von Ejakulationsdysfunktionen und erektilen Dysfunktionen sowie behandlungsbedürftiger Blutungen nach Standard. Reinterventionen und Harnwegsinfektionen traten häufiger nach ILK auf. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die max. Harnflussrate zeigten sich nach 6 Monaten signifikant bessere Ergebnisse nach Standard, nach 3 und 12 Monaten konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden. Alle Studien wiesen laut Institut Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf.

Durch die Autoren der bewerteten Studien wurden die Ergebnisse, die in der Zusammenschau aus statistischer Sicht laut IQWiG keine eindeutige Aussage bzgl. Über- oder Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren zulassen, jeweils in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- *Martenson et al.* stellen fest, dass die Veränderungen in Bezug auf die Symptomatik nach TURP ausgeprägter als nach ILK seien und sehen noch die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien.[70]
- *Norby et al.* weisen darauf hin, dass keines der untersuchten Verfahren (ILK, TUMT, TURP/TUIP) in allen Aspekten überlegen sei und die jeweiligen Vorteile in Bezug auf die Behandlung von Patienten abgewogen werden müssen.[71]

[70] Martenson AC, de la Rosette JJMCH. Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode laser system: results of an evolving technology. Prostate Cancer Prostatic Dis 1999; 2: 148-154

- *Kursh et al.* sehen die ILK in Anbetracht der vergleichbaren Ergebnisse und des geringeren Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse als akzeptable Alternative zur TURP an.[72]
- *Liedberg et al.* konnten lediglich zu signifikanten Unterschieden in Bezug auf die maximale Harnflussrate Aussagen treffen. In Bezug auf die Symptomscore-Veränderungen nach ILK bzw. TURP konnten jedoch aufgrund der kleinen Gruppen keine validen Aussagen getroffen werden.[73]
- *Kim et al. (2006)* verglichen in einem randomisierten Design die Behandlungsergebnisse der TURP, ILK, TUNA und TEAP. Die Autoren folgern, dass die Studienergebnisse für die Sicherheit und Effektivität der untersuchten Verfahren sprechen und diese eine nützliche Alternative zur TURP darstellen können. Die genannten Ergebnisse müssen aufgrund der stark eingeschränkten Berichtsqualität der Studie und weiterer methodischer Mängel jedoch zurückhaltend bewertet werden. [74]

[71] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862

[72] Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2-year follow-up. Urology 2003; 61(3): 573-578

[73] Liedberg F, Adell L, Hagberg G, Palmqvist IB. Interstitial laser coagulation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic enlargement--a prospective randomized study. Scand J Urol Nephrol 2003; 37(6): 494-497

[74] Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH. Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2006; 47(1): 13-19.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

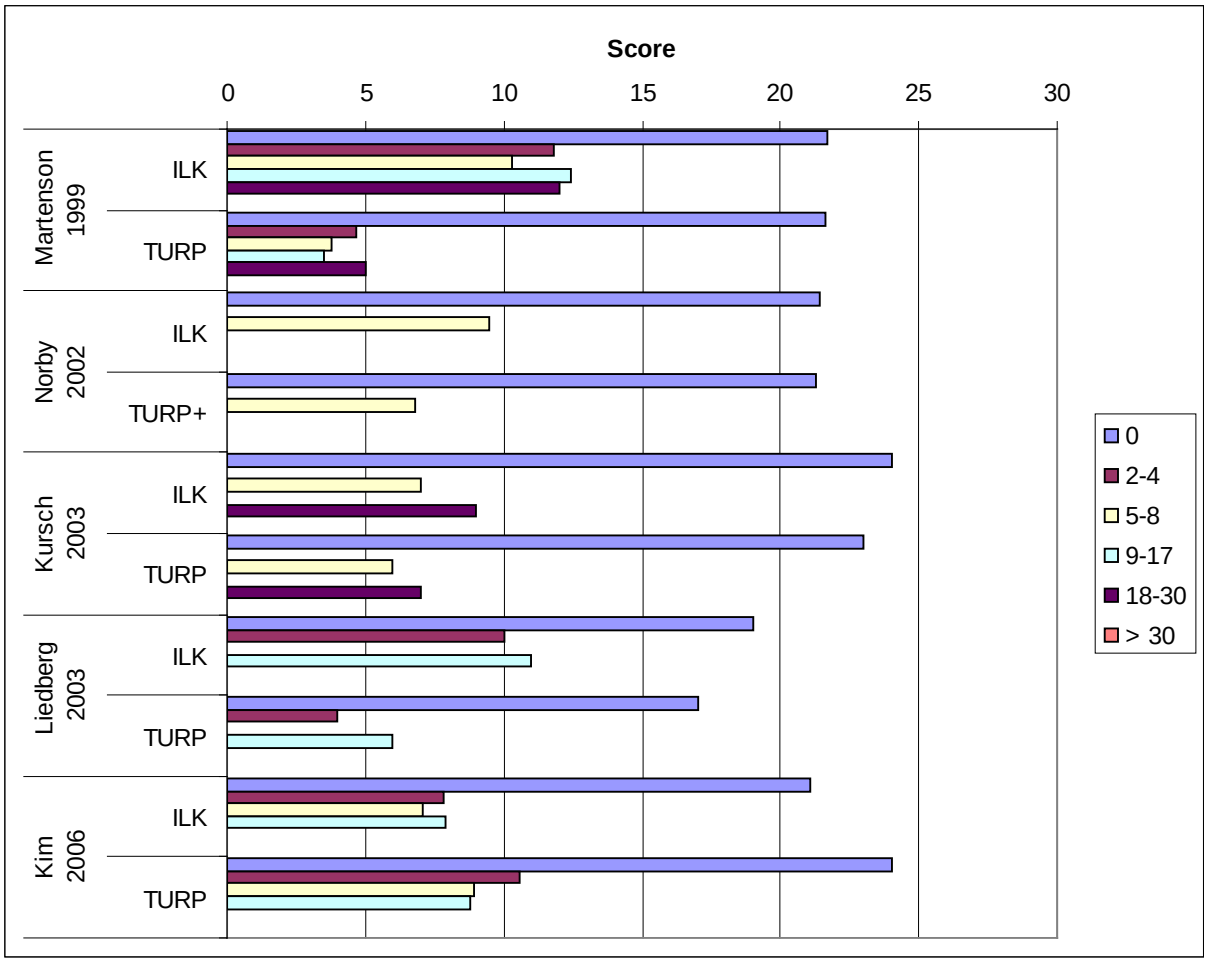

Abbildung 4: ILK - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Bei Vorliegen von fünf RCTs, welche in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es zunächst primär nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der für die Bewertung des Verfahrens ILK betrachteten RCTs wäre eine Darstellung der Ergebnisse der relevanten CCTs jedoch wünschenswert gewesen. Die Ergebnisse der im IQWiG-Bericht genannten CCTs (Evidenzstufe IIb gemäß Verfahrensordnung) wurden daher orientierend dargestellt:[75]

- *Horninger et al.* führten einen CCT durch, in dem TURP (n=66 Patienten), CLAP (n=79), ILK (n=12) und TULIP (n=25) verglichen wurden. Der Follow-Up Zeitraum betrug 12 Monate. Bei allen Verfahren ergaben sich relevante Verbesserungen in Bezug auf die Symptomatik, die max. Harnflussrate und die Reduktion des Prostatavolumens. Gruppenvergleiche mit Angaben der Signifikanz der gefundenen Unterschiede werden nicht berichtet. Die Autoren kommen aufgrund der Behandlungsergebnisse zu dem Schluss, dass die

[75] Die im IQWiG-Bericht zusätzlich genannte Arbeit von Zellner et al. (1994) lag nicht vor.

TURP weiterhin den Goldstandard darstelle, sehen aber für die übrigen genannten Verfahren spezifische Indikationsbereiche.[76]

- *Arai et al.* betrachteten in ihrer prospektiven, kontrollierten Studie an 173 Patienten vor allem den Aspekt der Sexualfunktion und stellen fest, dass es nach TURP in 26.5%, nach ILK in 18.4% zu einer milden bis moderaten Abnahme der erektilen Funktion kam. Zu einem Ejakulationsverlust (durch retrograde Ejakulation) bzw. einem deutlichen Rückgang des Ejakulationsvolumens kam es in 48.6% (TURP) bzw. 21.6% (ILK), diese Unterschiede werden als nicht signifikant angegeben.[77]
- In einer kontrollierten Studie von *Pypno et al.* werden die Ergebnisse von 259 konsekutiv behandelten Patienten in 3 Gruppen dargestellt: TURP (n=112), VLAP (n=117) und ILK (n=30). Die Autoren geben an, dass sich der Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu Baseline nach 6 Monaten signifikant verbessert hatten. Bis zu einem maximalen Follow-Up von 4 Jahren seien diese Veränderungen stabil geblieben. Wesentliche unerwünschte Ereignisse werden nicht angegeben. Die Autoren folgern, dass die Methoden ILK und VLAP weniger effektiv als die TURP sind, letztere stelle auch weiterhin den Goldstandard dar. ILK und VLAP werden jedoch als sichere Methoden mit einem niedrigen Komplikationsrisiko beschrieben.[78]
- In einem vergleichbaren Design untersuchten *Wada et al.* die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=30), ILK (n=30) und VLAP (n=20). Die Veränderungen in Bezug auf den Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen werden im Vergleich von prä- zu postoperativ als signifikant beschrieben. Eine signifikante Volumenreduktion des Drüsengewebes ergab sich nur nach TURP und ILK. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ILK und VLAP gute Alternativen zur TURP darstellen, bei VLAP werden Patienten mit kleinerem Prostatavolumen und Begleiterkrankungen als Zielgruppe genannt.[79]
- *Tsui et al.* untersuchten in einem kontrollierten Design ILK (Anwendung bei 60 Patienten) und TURP (ebenfalls n=60). Sie schildern eine über die Follow-Up Zeit von 12 Monaten stabile, signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcome-Parameter nach Anwendung der ILK sowie eine signifikante Überlegenheit der ILK in Bezug auf OP-Zeit, Medikamentenbedarf und Krankenhausverweildauer. Sie empfehlen die ILK aufgrund ihres günstigen Morbiditätsprofiles und betonen hierbei die Erhaltung der antegraden Ejakulation nach ILK und die geringere Invasivität im Vergleich zur TURP.[80]
- *Minardi et al.* verglichen in einem nicht-randomisierten Design an 212 Patienten die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90), TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Hierbei wird dargestellt, dass nach TURP im Vergleich zu den genannten Metho-

[76] Horninger W, Janetschek G, Watson G, Reissigl A, Strasser H, Bartsch G. Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? Prostate 1997; 31(4): 255-263.

[77] Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, Maekawa S, Ogura K. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. J Urol. 2000 Oct;164(4):1206-11.

[78] Pypno W, Husiatynski W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):194-8.

[79] Wada S, Yoshimura R, Kyo M, Hase T, Masuda C, Watanabe Y, Ikemoto S, Kawashima H, Kishimoto T. Comparative study of transurethral laser prostatectomy versus transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia. Int J Urol. 2000 Oct;7(10):373-7.

[80] Tsui KH, Chang PL, Chang SS, Cheng HL. Interstitial laser photocoagulation for treatment of benign prostatic hypertrophy: outcomes and cost effectiveness. Chang Gung Med J. 2003 Nov;26(11):799-806.

> den den größten therapeutischen Einfluss auf die objektivierbaren Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Die Spannbreite der Ergebnisse in Bezug auf IPSS und Lebensqualität wird dargestellt, wobei alle Verfahren nach 6 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung führen. Bei ILK und WIT werden diese auch nach 24 Monaten noch als veränderungsstabil beschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass die TURP weiterhin als Goldstandard zu gelten habe, dass aber in Anbetracht der wirksamen und gut verträglichen Alternativen eine Entscheidung unter Einbeziehung der Symptomatik, der Indikationen und Kontraindikationen und des Allgemeinzustandes des Patienten zu erfolgen hat.[81]

In den genannten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der ILK zu signifikanten Verbesserungen der subjektiven und objektiven Outcomeparameter führt. Weiterhin werden Hinweise bzgl. der Indikationsstellung dieses Verfahrens gegeben (Patienten mit Begleiterkrankungen, Wunsch nach Erhalt der antegraden Ejakulation, Möglichkeit einer ggf. auch ambulanten Behandlung in Lokalanästhesie). Eine deutlich größere Ergebnissicherheit in Bezug auf die vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Standard ergibt sich hieraus jedoch nicht.

Der *Arbeitskreis „Benigne Prostatahyperplasie" der DGU* hat nach Veröffentlichung des Beratungsthemas im Jahr 2001 (Bewertung nach § 135 SGB V) und 2010 (Bewertung nach § 137c SGB V) ausführlich zur Methode ILK Stellung genommen. In der Stellungnahme werden diverse Phase II Studien mit hohen Patientenzahlen genannt und ein Überblick über die wissenschaftliche Literatur gegeben. Hierbei liegen Daten für den Einfluss der Behandlung mit der ILK auf die Symptomatik (IPSS), die maximale Harnflussrate, die Volumenreduktion, die Reinterventionsrate und unerwünschte Ereignisse vor. Aufgrund dieser Daten kann die *Wirksamkeit* der Methode ILK als gegeben angesehen werden. Die in der Stellungnahme von 2001 aufgeführten RTCs liegen bisher nicht als Volltextpublikationen vor, aus den dargestellten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass ILK und TURP einen vergleichbaren Einfluss auf die Symptomatik haben, die maximale Harnflussrate aber nach Anwendung der TURP ausgeprägter zunimmt.[82] [83] [84] In der bis zum Publikationsjahr 2007 aufbereiteten tabellarischen Darstellung der vorhandenen Studien fanden sich darüber hinaus keine weiteren, für die Bewertung des Stellenwertes der ILK relevanten Arbeiten.

ILK vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting") konnten nicht identifiziert werden.

ILK vs. medikamentöse Therapie

In einem RCT von *Brawer et al.* wurden die ILK (21 Patienten) und medikamentöse Therapie mit einem α-Blocker (Tamsulosin, 19 Patienten) verglichen. Hierbei zeigte sich für die ILK eine signifikant größere Verbesserung des AUA-Symptomscores nach 6 Monaten. Das IQWiG hat diese Studie nicht berücksichtigt, da es sich um eine Interimspublikation handelte.

[81] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004 Mar;76(1):11-8.

[82] de la Rosette JJMCH, Muschter R, Whitfield HN, Gillatt DA, Vicente JR, Fay R, Barett D, Reese J, Block NL, Costello AJ. A report of a prospective multicenter randomized study evaluating interstitial laser coagulation for BPH. J Endourol 1996;10, Suppl 1:S125

[83] Fay R, Chan SI, Kahn R, Sharlip I, Altman R. Initial results of a randomized trial comparing interstitial laser coagulation therapy to transurethral resecttion of the prostate. J Urol 1997; 157 Suppl:41

[84] Muschter R, de la Rosette JJMCH, Whitfield H, Henkel T, Madersbacher S, Pellerin J-P, Mangin P. International multicenter study results of interstitial laser coagulation (ILC) using an 830 nm diode laser. J Urol 1996; 155:318A

Die geschilderten Ergebnisse können somit auch nur erste Hinweise auf mögliche quantitative Unterschiede des Behandlungserfolges der beiden Verfahren liefern.[85]

ILK vs. TUMT

Der vom IQWiG durchgeführte Vergleich von ILK und TUMT beruht auf den Ergebnissen einer Studie mit 94 Patienten von *Norby et al.*, der vom IQWiG methodische Mängel attestiert wurden. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik und der Lebensqualität wurden nicht dargestellt. Für die max. Harnflussrate ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der ILK, wobei ein Signifikanzniveau nicht angegeben wurde.[86]

ILK vs. TUNA

Auch der Vergleich von ILK und TUNA beruhte auf den Daten lediglich eines RCTs (n=199 Patienten) von *Kim et al.*, wobei gröbste Mängel festgestellt wurden. Eine Bewertung der nicht signifikanten Unterschiede der Outcome-Parameter (Symptomscore, max. Harnflussrate) sollte daher zurückhaltend erfolgen.[87]

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

Evidenzsynthesen[88]

- Die kanadische HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* bewertete das Verfahren 2006 auf Grundlage dreier RCTs.[89] [90] [91] Es wird berichtet, dass ILK und TURP (auf der Basis der Daten zweier Studien) ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die Verbesserung des Symptomscores zeigen. Die Katheterverweildauer wird nach ILK als signifikant länger beschrieben. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion sei nach ILK (wie bei anderen alternativen Verfahren) nicht gegeben gewesen.[92]

---

[85] Brawer MK. A Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Interstitial Laser Coagulation Versus α-Blockade in Subjects With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Preliminary Results. Reviews in Urology 2005; 7 Suppl 9: S29-S33

[86] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862

[87] Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH. Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2006; 47(1): 13-19.

[88] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[89] Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2-year follow-up. Urology 2003; 61(3): 573-578

[90] Liedberg F, Adell L, Hagberg G, Palmqvist IB. Interstitial laser coagulation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic enlargement--a prospective randomized study. Scand J Urol Nephrol 2003; 37(6): 494-497

[91] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862

[92] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die ILK im Jahr 2004 auf der Grundlage von fünf Studien und stellt fest, dass ILK und TURP generell ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik und Lebensqualität zeigen. In Bezug auf die objektiven Kriterien (max. Harnflussrate, etc.) seien die Ergebnisse aus den Studien nicht gleichgerichtet. Die Möglichkeit der ambulanten Behandlung wird betont, dies aber gegen die längere Katheterisierungsdauer abgewogen.[93]
- In einem HTA-Bericht des *National Institute of Health Research (NIHR)* wurde 2008 anhand der Behandlungsdaten von 1231 Patienten aus 13 randomisiert-kontrollierten Studien eine Kosten-Nutzenbewertung der Laserkoagulation im Vergleich mit TURP durchgeführt. Dabei wurde allerdings nicht zwischen den verschiedenen Techniken der Laserkoagulation unterschieden. Darunter fallen die interstitielle Laserkoagulation (ILK), die visuelle Laserablation (VLAP) und die transurethrale Laserprostatektomie. Eine dezidiert getrennte Darstellung der einzelnen Verfahren sei anhand der Beschreibungen in den Studien nicht möglich gewesen. Die Laserkoagulation zeigte nach 12 Monaten schlechtere Ergebnisse bzgl. der Symptomatik, Lebensqualität und maximalen Harnflussrate als die TURP. Demgegenüber war das Auftreten von Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz bei Laserkoagulation geringer als bei TURP, während das Auftreten von Harnretention und Harnwegsinfektionen gehäufter bei Patienten mit Laserkoagulation auftrat. Hinsichtlich des TUR-Syndroms konnten hingegen keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen festgestellt werden (0% nach Laserkoagulation vs. 3.4% nach TURP). Operationslänge und Krankenhausverweildauer waren allerdings nach Laser-Behandlung kürzer als nach TURP, gleichwohl die Re-Operationsrate nach Laserkoagulation höher als nach TURP war. Aufgrund der gemeinsamen Betrachtung aller koagulierenden Laserverfahren können aus dieser Arbeit keine ILK-spezifischen Aussagen extrahiert werden.[94]
- In einer systematischen Übersichtsarbeit von *Lourenco et al. (2008)* werden die Verfahren der Laserkoagulation nicht behandelt. [95]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der ILK folgende Einschätzung gegeben:

  „Die ILC ist sekundär ablativ. Die klinische Wirksamkeit auf die Symptomatik und die BPO sowie eine relevante Prostata-Volumenreduktion konnte in prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen werden, bleibt aber hinter derjenigen der TURP zurück. Nachteil ist die koagulationsbedingte initiale Zunahme der BPO mit der Notwendigkeit der Katheterableitung. Trotz möglicher ambulanter Anwendung hat die ILC keine weitgehende Verbreitung gefunden. […] Die ILC ist ein sekundär ablatives Verfahren mit gutem Einfluss auf die Symptomatik und moderatem Einfluss auf die BPO ("Evidenz"stufe 1b, Empfehlungsgrad A).“ [96]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie die ILK. Sie sieht eine Indikation bei Patienten mit einer Antikoagulantien-Medikation und be-

[93] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[94] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[95] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[96] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

schreibt die ILK als eine gangbare Alternative zur TURP, wenn für diese eine Kontraindikation besteht oder der Erhalt der antegraden Ejakulation ein wichtiges Kriterium darstellt.

- In der Leitlinie[97] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die ILK als *„Emerging therapy"* beschrieben, vor deren routinemäßigem Einsatz weitere Daten zum Nutzen vorliegen sollten.[98]

Zusammenfassende Bewertung

ILK				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
5	6	0	2	3

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik und die Lebensqualität keine konsistent signifikanten Unterschiede zwischen ILK und Standard bestanden. Die Autoren der vom IQWiG bewerteten Arbeiten sprechen der TURP teils einen ausgeprägteren Effekt auf die Symptomreduktion zu, sehen für die ILK jedoch aufgrund des günstigeren Morbiditätsprofils eine Indikation bei bestimmten Patientengruppen als gegeben an. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich Hinweise auf einen Vorteil der TURP. Für die ILK kann als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer führt. Es liegen Hinweise vor, dass Harnwegsinfektionen und Reinterventionen häufiger nach ILK, Ejakulationsdysfunktionen, erektile Dysfunktion sowie behandlungsbedürftige Blutungen häufiger nach TURP auftreten.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (sechs CCTs der Evidenzstufe IIb) lässt sich darstellen, dass die ILK zu einer deutlichen Verbesserung der Outcome-Parameter im Vergleich zu den präoperativen Baseline-Werten führt. Da jedoch nicht stets ein Signifikanzniveau angegeben wurde und die vergleichenden Bewertungen zur TURP dementsprechend unvollständig Darstellung finden, ergibt sich hieraus keine deutlich größere Ergebnissicherheit in Bezug auf die vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Standard.
- Aus den in einer Stellungnahme angeführten Arbeiten lassen sich Hinweise auf die *Wirksamkeit* der ILK in Bezug auf eine signifikante, postoperative Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcome-Parameter ableiten.
- Die vorliegenden, die ILK einzeln betrachtenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) stellen vergleichbare Behandlungsergebnisse von TURP und ILK in Bezug auf die Reduktion der Symptomatik dar.
- Die vom IQWiG bewerteten Vergleiche von ILK und TUMT bzw. TUNA zeigen keine signifikanten Unterschiede, aufgrund grober Mängel der Studien lassen sich diesbezüglich jedoch keine abschließenden und belastbaren Aussagen treffen.
- Aussagen zum Vergleich der ILK zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

[97] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[98] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

B-3.6 Photoselektive Vaporisation (PVP)

B-3.6.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG Abschlussbericht, S. 423

Es wurden 3 Studien zur Untersuchung der PVP identifiziert, 1 RCT und 3 CCTs. Keine der Studien ging in die Nutzenbewertung ein. Der RCT dokumentierte Zwischenergebnisse zu einem Zeitpunkt, zu dem die Patientenrekrutierung noch nicht abgeschlossen war. In den CCTs wurden jeweils nicht vergleichbare Behandlungsgruppen beschrieben und es fehlte eine Berücksichtigung prognostischer Faktoren.

IQWiG-Rapid-Report, S. 41 und S. 25f

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

PVP vs. HoLAP: Für diesen Vergleich konnte lediglich 1 RCT mit mäßiger Fallzahl (109 Patienten) berücksichtigt werden. Die Studie wies relevante Qualitätsmängel auf. Für keine der Interventionen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil. Allerdings kann dies auch nicht im Sinne einer Gleichwertigkeit interpretiert werden, da die Studie nicht erkennbar als Äquivalenzstudie konzipiert war. Unabhängig davon wäre jedoch Gleichwertigkeit von untergeordnetem Interesse, da es sich bei beiden Interventionen um (zumindest bis dato) Verfahren mit unklarem Nutzen und keine Standardverfahren handelt.

B-3.6.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V beim G-BA eingegangen sind, findet die Methode PVP keine Erwähnung. Dies kann dadurch begründet sein, dass die PVP zum damaligen Zeitpunkt in der klinischen Anwendung in Deutschland noch nicht zum Einsatz kam.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode PVP durch den *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* und die Herstellerfirmen *American Medical Systems (AMS)* sowie *biolitec AG* (einschließlich einer Stellungnahme durch *Herrn Prof. Dr. Jean de la Rosette*) bewertet:

- In der Stellungnahme des *AK BPH der DGU* wird auch unter Verweis auf die aktuelle AWMF-Leitlinie ein ausführlicher Überblick über die Diagnostik, Behandlungsziele und die Indikationsstellung zur Therapie des BPS gegeben. Bezüglich der Behandlungsergebnisse der ILK werden RCTs, CCTs und Fallserien unter Einschluss von Studien bis zum Publikationsjahr 2008 genannt. Zusätzlich zu den bereits in diesem Bericht bewerteten Studien wurden weitere Arbeiten genannt, in denen Teilaspekte thematisiert werden (z. B. die Beeinflussung urodynamischer Parameter). Zusammenfassend wird festgestellt, dass sich die PVP im Vergleich mit der TURP bezüglich der Besserung der Symptome und Lebensqualität sowie der Verbesserung des maximalen Harnflusses als vergleichbar darstellt. Bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wird festgestellt, dass die Retherapierate der PVP aufgrund persistierender Symptomatik oder Strikturbildung bei ca. 5-10% liege. Spezifische Komplikationen des Verfahrens PVP seien nicht bekannt. Die Verletzung der Prostatakapsel sei denkbar, wurde jedoch bisher nicht als Komplikation beschrieben. Intraoperative Blutungen seien selten und meist geringfügig. Irritative Symptome würden im Verlauf bei wenigen Patienten auftreten, zudem könne die Ablösung von Gewebeteilen zu Harnverhaltungen führen. Andere Komplikationen (Harnröhren- und Blasenhalsstriktur, fieberhafte Harnwegsinfektion, Epididymitis, Prostatitis) würden nach PVP mit ähnlicher Häufigkeit wie nach anderen transurethralen Verfahren auftreten. Die permanente Inkontinenz sowie die erektile Dysfunktion seien selten, der Verlust der antegraden Ejakulation sei auch bei PVP häufig, im Vergleich zur TURP aber seltener. Das Blutungsrisiko werde minimiert, das Risiko eines TURP-Syndroms bestehe nicht. Insgesamt sei das das Risiko schwerwiegender Komplikationen eindeutig geringer als bei den Standardverfahren. Das Verfahren PVP eigne sich für alle Patienten mit mäßiger oder ausgeprägter BPH-bedingter Symptomatik und Obstruktion, hierbei könnten auch große Prostatae behandelt werden. Wegen der geringen Nebenwirkungen und Risiken sei die PVP bei Patienten mit hohem anästhesiologischem Risiko möglich. Auch konnte in einer Studie die Möglichkeit der Therapie ohne Absetzen einer oralen antikoagulativen Medikation (Cumarin, ASS bzw. Clopidrogel) gezeigt werden.
- Die Firma *AMS* nimmt als Hersteller und Vertreiber des *Greenlight™-Lasers* (einem Gerät zur Durchführung der PVP) Stellung zu diesem Verfahren: Zunächst werden Angaben zum Krankheitsbild BPS, zur Diagnostik, Stadienbestimmung und Behandlung (unter Verweis auf die aktuelle AWMF-Leitlinie) gemacht. Bezüglich der Indikationsstellung zum Einsatz der PVP wird insbesondere unter Berufung auf eine aktuelle Studie zu Komplikationen bei multimorbiden Patienten dargelegt, dass das Vorliegen relevanter Komorbiditäten (gemäß modifiziertem Charlson-Scores) bei Patienten, die eine TURP erhalten, zu einer erhöhten Krankenhausverweildauer insgesamt, einem längeren ITS-Aufenthalt und einer höheren Krankenhausmortalität führt. Bezüglich der Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte durch die PVP wird die Aussage getroffen, dass im Vergleich zur TURP die Behandlungsziele mit der PVP gleichwertig oder besser zu erreichen seien. Unter Nennung von Studien bis zum Publikationsjahr 2010 werden vor allem Nebenwirkungen und Komplikationen nach PVP und TURP dargestellt und v.a. in Bezug auf schwerwiegende Komplikationen wie einer transfusionspflichtigen Blutung und TUR-Syndrom ein Vorteil zugunsten der PVP gesehen. Krankenhaus- und Katheterverweildauer seien nach PVP kürzer. Es gäbe keine Unterschiede in der Lebensqualität und in der Sexualfunktion im Vergleich zwischen TURP und PVP. Der Stellungnehmende sieht zudem eine besondere Indikation zur PVP bei Patienten mit oraler Antikoagulation, diese müsse dafür nicht abgesetzt werden. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit werden die Ergebnisse einer australischen Studie auf hiesige Verhältnisse übertragen und ein Einsparung von 22% pro Behandlungsfall postuliert. Als ergänzenden Aspekt wird angeführt, dass die PVP als sichere Alternative zur TURP im Repertoire der GKV-Leistungen erhalten bleiben solle, um keinen Versorgungs-Engpass entstehen zu lassen. Dies wird mit steigenden Beiträgen zur Haftpflichtversicherung begründet, die aufgrund der dargelegten höheren Komplikationsrate nach TURP seitens der Stellungnehmenden antizipiert werden.

- In der Stellungnahme der Firma *biolitec AG* als Hersteller und Vertreiber des *LIFE™Evolve™-Lasersystems* (zur Durchführung einer PVP – vom Hersteller auch als Selektive Lichtvaporisation/SLV bezeichnet) werden unter Beteiligung eines urologischen Experten zunächst Angaben zum Krankheitsbild BPS, zur Indikationsstellung und zu den Behandlungsalternativen im allgemeinen getroffen. Zudem wird auf die Stellungnahme der *DGU* verwiesen. Herstellerseitig werden die Materialkosten für die Durchführung der PVP angegeben, ein Verweis auf einen gesundheitsökonomischen Vergleich (z. B. gegenüber TURP) erfolgt nicht. In der beigefügten Stellungnahme von *Herrn Prof. Dr. Jean de la Rosette* werden auch einige Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten getroffen. Die Effizienz der PVP sei ähnlich der TURP und im Bereich anderer Laserverfahren zur Behandlung des BPS. Die Risiken seien ähnlich zu denen anderer transurethraler Behandlungsmethoden. Das Blutungsrisiko sei definitiv geringer als bei der TURP, das TUR-Syndrom könne bei der PVP vermieden werden, zudem könnten mit der PVP größere Prostatae als mittels TURP behandelt werden. Die Krankenhausverweildauer sei zudem kürzer. Eine besondere Indikation wird bei Patienten mit Koagulopathien gesehen, die mittels PVP sicherer behandelt werden könnten. Studien werden in beiden Anteilen der Stellungnahme nicht zitiert.

B-3.6.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der photoselektiven Vaporisation der Prostata (PVP) kommen KTP-Laser mit einer bestimmten Wellenlänge (532nm) zum Einsatz, deren Licht im Gewebe stärker resorbiert wird. Technisch handelt es sich hierbei um ein Vaporisationsverfahren mit einem Kontaktlaser, welches somit prinzipiell der *„Contact laser ablation of the prostate“* (CLAP) zuzuordnen ist. Aus medizinisch fachlicher Sicht treffen daher bzgl. der CLAP genannten Ausführungen auch auf die PVP und umgekehrt zu. Dies deckt sich mit Aussagen der Leitlinie der *American Urological Association (AUA)* von 2003, in welcher die Laserverfahren nicht nach der verwendeten Wellenlänge differenziert werden, sondern das Wirkprinzip (vornehmlich resezierend, vaporisierend oder koagulierend) in den Vordergrund gestellt wird.[99] Die *Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)* stellt in ihrer Leitlinie zur Therapie des BPS von 2009 hierzu fest:

„Die verschiedenen Laserverfahren wirken in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften der Laserstrahlung (Wellenlänge, Parameter, Applikator) und der Bestrahlungstechnik (Kontakt, Non-Kontakt, interstitiell) unmittelbar (durch Vaporisation oder Resektion; z. B. "Greenlight/KTP-Laservaporisation der Prostata", "Holmium-Laser-Enukleation der Prostata"=HoLEP) oder sekundär (durch Ablösung oder Abbau der Nekrose; z. B. "interstitielle Laserkoagulation"=ILC) ablativ.“ [100]

Da in den meisten Evidenzsynthesen und Leitlinien trotz dieser Einschätzungen eine getrennte Darstellung der Verfahren PVP und CLAP erfolgt, wird dieses Vorgehen auch im vorliegenden Bewertungsverfahren gewählt.

Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

[99] American Urological Association: Clinical Guidelines, Management of BPH (2003) http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

[100] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

Evidenzgrundlage

Primärstudien

Das IQWiG konnte aufgrund methodischer Erwägungen keine der vier im Abschlussbericht initial identifizierten Studien in die Nutzenbewertung einschließen. Hierbei handelte es sich um einen RCT und drei CCTs, in denen die PVP mit der TURP verglichen wurde. Aufgrund der fehlenden Ergebnisdarstellung im IQWiG-Abschlussbericht war eine Beurteilung des Verfahrens PVP auf dessen Grundlage nicht möglich. In der Update-Recherche (Rapid Report) wurden hingegen drei RCTs identifiziert und bewertet:

PVP vs. Standard

- *Bouchier-Hayes et al.* untersuchten in einer randomisierten Studie an 120 Patienten die PVP im Vergleich zur TURP innerhalb eines 12-monatigen Follow-Up-Zeitraums. Der IPSS-Score sank in beiden Gruppen signifikant im Vergleich zu den präoperativen Werten, zwischen der PVP- und der TURP-Gruppe fand sich nach 3, 6 und 12 Monaten kein signifikanter Unterschied. Dies zeichnete sich in ähnlicher Weise auch in den Beschwerde- und Lebensqualitätsscores ab. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Sexualfunktion wurden nicht berichtet. Die Katheterisierungsdauer war nach PVP signifikant kürzer als nach TURP, gleiches galt für die Krankenhausverweildauer. Nebenwirkungen und Komplikationen traten nach PVP seltener als nach TURP auf. In beiden Gruppen zeigten sich postoperativ signifikante Anstiege der maximalen Harnflussrate, die sich im Gruppenvergleich jedoch nach 12 Monaten nicht signifikant unterschieden. Die Autoren schlussfolgern, dass die PVP eine der TURP ähnlich effektive Behandlungsmethode sei, dieser gegenüber jedoch Vorteile in Bezug auf Nebenwirkungen, Krankenhaus- und Katheterverweildauer aufweise. Ein weiterer Follow-Up der Studienpatienten werde zudem durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse nach PVP auch nach längerer Zeit fortbestehen.[101]
- *Horasanli et al.* führten einen randomisierten Vergleich zwischen PVP und TURP an 76 Patienten mit einem Prostatavolumen > 70 ml durch. Hierbei zeigte sich eine signifikant kürzere OP-Zeit für die TURP, die Krankenhaus- und Katheterverweildauer waren in der PVP-Gruppe kürzer. Nach einem Follow-Up von 3 und 6 Monaten fanden sich in Bezug auf den Symptomscore IPSS, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen signifikante Vorteile für die TURP, welchen die Autoren in der Gesamtschau ein überlegenes Behandlungsergebnis für die Patientengruppe mit ausgeprägter Prostatavergrößerung zusprechen.[102]
- *Skolarikos et al.* publizierten die Ergebnisse eines randomisierten Vergleiches zwischen PVP und Adenomenukleation nach 18-Monaten Follow-Up bei 125 Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 80 cm^3. Nach 3, 6, 12 und 18 Monaten fand sich in Bezug auf den Symptomscore IPSS kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in Bezug auf die Lebensqualität ergaben sich nach 18 Monaten Vorteile für die Adenomenukleation. Maximale Harnflussrate, Restharnvolumen und das Auftreten der mittels Questionnaire ermittelten erektilen Dysfunktion unterschieden sich nach 18 Monaten nicht signifikant. Die Autoren schätzen die PVP als eine akzeptable Alternative zur Adenomenukleation ein.[103]

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

[102] Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. Urology. 2008 Feb;71(2):247-51.

[103] Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporiza-

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

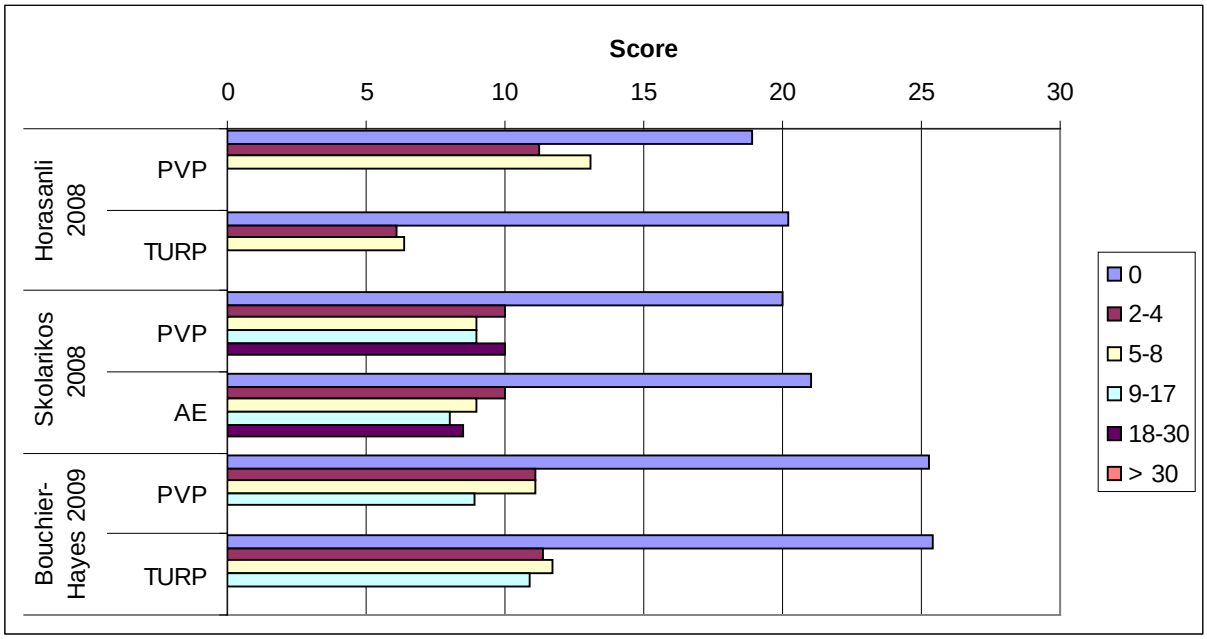

Abbildung 5: PVP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Das IQWiG konnte zum Vergleich zwischen PVP und Standard vier weitere kontrollierte Studien (CCTs) identifizieren, die vom Institut jedoch aus methodischen Gründen nicht in die Auswertung einbezogen wurden:

- Gegenstand des CCTs von *Nomura et al.* ist der Vergleich von PVP (n=78) und TURP (n=51) bei insgesamt 129 Patienten mit BPS. Innerhalb von 12 Monaten nach dem Eingriff habe sich für beide Verfahren eine ähnliche Verbesserung bzw. Effektivität hinsichtlich IPSS, Lebensqualität, maximaler Harnflussrate und Residualvolumen als auch der Prä-/Post-Median der Blasenauslassobstruktion und der Prä-/Post-Rate der Detrusorüberaktivität gezeigt. Die Morbidität sei ebenfalls vergleichbar gewesen. Die Detrusorkontraktilität habe sich in beiden Gruppen nur minimal verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass die PVP eine Behandlungsalternative darstelle, die der Effektivität der TURP vergleichbar sei.[104]
- *Tasci et al.* verglichen PVP (n=40) und TURP (n=41) bei Patienten mit großvolumiger Prostata (70-150 ml). Die relevanten Baseline-Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Autoren berichten nach zweijährigem Follow-Up über eine signifikante Verbesserung von IPSS-Score, maximaler Harnflussrate und Resthamvolumen in beiden Gruppen gegenüber den präoperativen Befunden, signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich nicht, Die mittlere Operationszeit war bei PVP signifikant länger. Die Katheterisierungs- und Hospitalisierungsdauer waren signifikant kürzer in der PVP-Gruppe. Eine transfusionspflichtige Blutung und das TUR-Syndrom sind jeweils

tion with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. J Endourol. 2008 Oct;22(10):2333-40.

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

bei einem Patienten nur in der TURP-Gruppe aufgetreten. Bei einem Patienten der TURP-Gruppe trat eine Kapselperforation auf. Re-Operationen wurden bei drei Patienten nach PVP- und einem Patienten nach TURP-Behandlung nötig. Bei zwei Patienten der TURP-Gruppe kam es zu urethralen Strikturen. Die Autoren gelangen zu der Auffassung, dass die signifikante und anhaltende Verbesserung der Miktionsparameter und die niedrige Komplikationsrate in beiden Gruppen vergleichbar sei, während die kürzere Katheterisierungs- und Hospitalisierungsdauer Vorteile für die PVP zeige.[105]

- *Tugcu et al.* ordneten 210 Patienten mit einem Prostatavolumen < 70 ml nichtrandomisiert der PVP- (n=112) bzw. der TURP-Gruppe (n=98) zu. Die Baseline-Charakteristika werden als ähnlich angegeben, das Follow-Up betrug 2 Jahre. In beiden Gruppen zeigten sich postoperativ hochsignifikante Verbesserungen in Bezug auf den Symptomscore IPSS, die max. Harnflussrate, das Restharnvolumen und die Lebensqualität, wobei sich die Gruppen untereinander nicht signifikant unterschieden. Die Krankenhaus- und Katheterverweildauer war in der PVP-Gruppe signifikant kürzer. Die Autoren beschreiben die Behandlungsergebnisse aus klinischer Sicht als äquivalent und betonen zusätzlich, dass unter PVP eine Therapie mit Antikoagulantien nicht unterbrochen werden muss.[106]
- Ein Vergleich zwischen PVP und TURP wurde durch *Bachmann et al.* in einem CCT mit 100 Patienten vorgenommen. Die Operationszeit der TURP war hierbei kürzer, hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik (IPSS) und der max. Harnflussrate bestanden nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren, gleiches galt für die perioperative Morbidität. Die Autoren betonen abschließend die intraoperative Sicherheit der PVP, den sofortigen ablativen und somit antiobstruktiven Effekt und sehen eine Vergleichbarkeit zur TURP.[107] In der Update-Recherche wurde die Folgepublikation dieser Studie von *Ruszat et al*. identifiziert, in der die Ergebnisse von nunmehr 396 Patienten mit einem Follow-Up von bis zu 2 Jahren publiziert wurden. Der Symptomscore IPSS und das Restharnvolumen unterschieden sich nicht signifikant, jedoch konnte nach Anwendung der TURP eine höhere max. Harnflussrate erreicht werden. Die Autoren betonen, dass trotz höheren Alters und eines signifikant größeren Prostatavolumens der Patienten in der PVP-Gruppe weniger Blutungen, Bluttransfusionen und Kapselperforationen auftraten. Sie konstatieren, dass Ergebnisse aus Studien mit längerem Follow-Up zur definitiven Bewertung des Verfahrens notwendig sind.[108]

In den vorliegenden Evidenzsynthesen, aktuellen Übersichtsarbeiten[109, 110] und Stellungnahmen konnten zusätzlich folgende Studien identifiziert werden:

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

[106] Tugcu V, Tasci AI, Sahin S, Zorluoglu F Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. J Endourol. 2008 Jul;22(7):1519-25.

[107] Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005; 48(6): 965-971

[108] Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G, Reich O, Gasser TC, Bachmann A.Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. BJU Int. 2008 Nov;102(10):1432-8; discussion 1438-9. Epub 2008 Jul 29.

[109] Roehrborn CG. Safety and Efficacy of the Potassium-Titanyl-Phosphate Laser and Photoselective Vaporization of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology 2006; 8:S16-S22.

[110] Sountoulides P, Tsakiris P. The Evolution of KTP Laser Vaporization of the Prostate. Yonsei Med J 2008; 49(2):189-199

- In einer amerikanischen Multicenterstudie von *Te et al.* mit 139 Patienten wurde das Verfahren PVP in einem nicht-kontrollierten Design prospektiv untersucht und 2004 sowie 2006 mit den Ergebnissen nach einem bzw. drei Jahren Follow-Up publiziert. Nach einem Jahr zeigten sich im Vergleich zu den präoperativen Befunden signifikante Verbesserungen in Bezug auf den Symptomscore (AUA-SI), die Lebensqualität, die maximale Harnflussrate und das Restharnvolumen. Diese Behandlungseffekte blieben auch nach 3 Jahren stabil. Die Autoren betonen die geringe Nebenwirkungsrate und nennen eine Reinterventionsrate von 4.3% nach 3 Jahren.[111] [112]
- Eine türkische Arbeitsgruppe (*Sarica et al.*) konnte die Behandlungsergebnisse in Bezug auf die genannten Outcome-Parameter bei 240 Patienten nach 12 Monaten gleichgerichtete Ergebnisse zur Gruppe von *Te et al.* zeigen und stellen die Anwendung bei Hochrisiko-Patienten mit Antikoagulantientherapie als Indikationsgebiet heraus.[113]
- Die Langzeitergebnisse nach Anwendung der PVP wurden in einer nicht-kontrollierten Studie durch *Malek et al.* untersucht (Follow-Up 5 Jahre, 94 Patienten). Symptomscore, Lebensqualität, max. Harnflussrate und Restharnvolumen zeigten nach 1 bis 5 Jahren jeweils signifikante Verbesserungen zum präoperativen Ausgangswert. Es wurde ergänzend dargestellt, dass es bei 26% der sexuell aktiven Patienten zu einer retrograden Ejakulation kam, die übrigen Komplikationen werden als mild angegeben (vorübergehende Dysurie, Hämaturie, Blasenhalskontraktur, Harnretention bis zu 2 Tagen). Keiner der Patienten entwickelte eine Inkontinenz oder Impotenz.[114]

Es liegen zudem nicht-vergleichende Studien vor, welche die Behandlungsergebnisse der PVP bei spezifischen Patientengruppen darstellen:

- Laut *Reich et al.* kann die Methode PVP auch bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren (in der Subgruppenanalyse 66 Patienten mit einem ASA-Score[115] ≥3) oder unter Einnahme von Antikoagulantien (29 von 66 Patienten) effektiv und sicher durchgeführt werden.[116]
- Eine weitere Arbeit von *Sandhu et al.* mit 24 Patienten liefert Hinweise darauf, dass auch unter der Einnahme von Antikoagulantien (Warfarin, Clopidogrel, ASS) eine Durchführung der PVP möglich ist, ohne dass es peri- und postoperativ zu einer signifikanten Abnahme des Hämatokrit oder der Notwendigkeit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten gekommen wäre.[117]

[111] Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulchaker JC, Nseyo UO, Hai MA, Malek RS. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. J Urol. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1404-8

[112] Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulchaker JC, Nseyo UO, Hai MA. Impact of prostate-specific antigen level and prostate volume as predictors of efficacy in photoselective vaporization prostatectomy: analysis and results of an ongoing prospective multicentre study at 3 years. BJU Int. 2006 Jun;97(6):1229-33.

[113] Sarica K, Alkan E, Luleci H, Tasci AI. Photoselective vaporization of the enlarged prostate with KTP laser: long-term results in 240 patients. J Endourology 2005;19(10): 1199-1202

[114] Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. J Urol 2005;174:1344-1348

[115] ASA-Klassifikation: Score (ASA 1-6), der das anästhesiologische Risiko abbildet. American Society of Anesthesiologists: http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm

[116] Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol Jan 2005;173:158-160

[117] Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. J Endourolog Dec 2005;19(10):1196-1198

PVP + Standard vs. Standard

- *Yang et al.* gehen in einem CCT bei Patienten mit einem Prostatavolumen über 45 cm^3 der Frage möglicher Unterschiede der Behandlung mit PVP als Kombination mit TURP im Vergleich zur alleinigen TURP nach. Dazu wurden 54 Patienten mit Kombinationsbehandlung und 53 Patienten nach alleiniger TURP verglichen. Bzgl. der Hämoglobin- und Elektrolytwerte, Operations-, Katheterisierungs- und Hospitalisierungsdauer, IPSS, Lebensqualität, maximaler Harnflussrate und des Restharnvolumens berichten die Autoren nach einem Follow-Up von 3 Monaten unter Berücksichtigung des Baseline-Status über vergleichbare Ergebnisse. Demgegenüber war der Blutverlust bei PVP mit TURP jedoch signifikant geringer als bei alleiniger PVP (p=0.02), so dass die Autoren die Kombination von PVP mit TURP als sichereres Verfahren einschätzen. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass die kombinierte Anwendung zweier resezierender Verfahren aus medizinisch-fachlicher Sicht als unüblich angesehen werden muss und diese Studie daher nur sehr eingeschränkt Hinweise auf den praxisrelevanten Nutzen der PVP liefern kann. Diese Studie wurde vom IQWiG aufgrund des Studiendesigns nicht in die Bewertung eingeschlossen.[118]

PVP vs. HoLAP

- In einem RCT von *Elzayat et al.* wird die PVP (n=52) mit der HoLAP (n=57) verglichen. Innerhalb des Follow-Up-Zeitraums von 12 Monaten kam es in beiden Gruppen zu deutlichen Verbesserungen des IPSS-Scores und der max. Harnflussrate im Vergleich zu den präoperativen Befunden, signifikante Gruppenunterscheide fanden sich nicht. Die Autoren berichten von einer signifikant kürzeren Operationszeit in der PVP-Gruppe (55.5 vs. 69.8 Minuten, p = 0.008). Urethrale Strikturen traten bei 5.7% der Patienten in der PVP- und bei 1.7% in der HoLAP-Gruppe auf, während Blasenhalsstrikturen bei 7.7% vs. 3.5% vorkamen und die Re-Vaporisationsraten mit 1.9% vs. 3.5% angegeben werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass beide Verfahren sichere und effektive Behandlungsalternativen bei Patienten mit BPS bei kleiner bis moderater Prostatagröße darstellen und einfach umzusetzen seien.[119]

PVP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung („Sham“) oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) konnten nicht identifiziert werden.

Evidenzsynthesen[120]

- In einem *„Rapid review“* der Literatur konnte das englische *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* 2003 drei unkontrollierte Studien (Zeitraum: 1999-2003) identifizieren, auf deren Basis in Kombination mit der Expertise eingebundener Fachexperten eine Bewertung der Methode PVP erfolgte. Auf Basis zweier unkontrollierter Studien (n=46 Patienten) wurden Verbesserungen des AUA-Symptomscores von 82-89% und eine mittlere Zunahme der maximalen Harnflussrate von 198-255% beschrieben. Es fanden sich Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Blasenkatheter konnten bei den

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

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

[120] Suche in der Datenbank des *Centre for Reviews and Dissemination* der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

meisten Patienten nach 28 Std. entfernt werden. Von Seiten der beteiligten Experten wird auf die Wichtigkeit einer adäquaten Ausbildung hingewiesen, da dies einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis habe.[121]

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* konnte 2004 aufgrund der erst kurz zurückliegenden Einführung des Verfahrens noch keine Aussagen zur PVP treffen.[122]
- Eine weitere Evaluation der PVP durch das *NICE* erfolgte 2005 in Form einer *„Interventional Procedure Guidance".* Hierin werden die fehlenden Langzeitergebnisse kritisch thematisiert. Das Institut kommt zusammenfassend zu der Einschätzung, dass die vorliegenden Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit und kurzfristigen Wirksamkeit einen Einsatz der Methode erlauben. Diese setze aber eine adäquate Aufklärung, begleitende Evaluation *(„Audit")* und eine gesicherte Versorgungsqualität *(„Clinical governance")* voraus.[123]
- Die kanadische HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* kam 2006 auf Grundlage einer prospektiven Kohortenstudie[124] zu der Bewertung, dass PVP und TURP nach einem Follow-Up von 6 Monaten hinsichtlich der klinischen Effektivität vergleichbar seien. Die Katheterverweildauer sei bei der PVP signifikant kürzer, während die Operationszeit im Vergleich zur TURP signifikant länger sei.[125]
- Das *Ludwig Boltzmann Institut (Österreich)* kommt 2007 in einem HTA-Bericht zu folgenden Aussagen:

  „Sowohl TURP als auch TUVP[126] scheinen wirksame Methoden zu sein um die Symptomatik von Patienten mit BPH über einen Zeitraum von zumindest 2 Jahren zu verbessern. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei der TUVP postoperative Blutungen seltener auftreten. (S. 10)

  Zu der neuen Technik der KTP-Laser Vaporisation liegen keine Daten aus randomisierten Multicenterstudien vor. Aufgrund dieser schwachen Studienlage ist es schwierig die Technik suffizient zu beurteilen. […] Gefordert ist daher eine große, randomisierte Multicenterstudie, jedenfalls aber sind die endgültigen Ergebnisse der noch laufenden, einzigen randomisierte Studie von Bouchier et al. *abzuwarten. […] Schlussendlich wäre ein direkter Vergleich zwischen Elektrovaporisation und Laservaporisation im Rahmen einer randomisierten Studie interessant. (S.14)"* [127]

[121] NICE Interventional Procedures Programme (2003): Overview of KTP laser (60-80 W) vaporisation of the prostate. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/189overview.pdf

[122] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[123] NICE Guidance: Potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser vaporisation of the prostate for benign prostatic obstruction (2005): http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IPG120guidance.pdf

[124] Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005; 48(6):965-71.

[125] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[126] Im Titel des HTA-Bericht wird die PVP korrekt mit „Fotoselektive Vaporisation der Prostata mittels Laser bei benigner Prostatahyperplasie" umschrieben, in der Einführung leider inkorrekt mit „transurethrale Elektrovaporisation der Prostata (TUVP) mittels Kalium-Titanyl-Phosphat (KTP)" bezeichnet.

[127] Ludwig Boltzmann Institut. Fotoselektive Vaporisation der Prostata mittels Laser bei benigner Prostatahyperplasie - HTA in KA (2007). http://eprints.hta.lbg.ac.at/747/1/DSD_001.pdf

- In einem HTA-Bericht wurde durch das *National Institute of Health Research (NIHR)* 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP, darunter auch die Laservaporisationsverfahren durchgeführt. Hierbei wurde nicht zwischen CLAP, PVP und Hybridverfahren unterschieden. Das Institut kommt bezüglich des Nutzens zu der Einschätzung, dass auf Basis der Behandlungsergebnisse von 854 Patienten, welche in 11 Studien mit moderater methodischer Qualität untersucht wurden, die Symptomscores nach Laservaporisation schlechter waren (12-Monats Follow-Up). Auch kam es nach Anwendung der TURP tendenziell zu einer größeren Zunahme der max. Harnflussrate. In Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse wird jedoch auf die große Heterogenität verwiesen. Ob die genannten Unterschiede zwischen der Laservaporisation und der TURP für den Patienten spürbar oder klinisch relevant sind, wird offen gelassen. In Hinblick auf die Komplikationen wird dargestellt, dass Harnretention, Infektionen und Inkontinenz nach einer Laservaporisation häufiger, Bluttransfusionen und Strikturen seltener als nach TURP auftreten. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Operations- und Krankenhausverweildauer konnten nicht dargestellt werden, gleiches galt für den Einfluss der Behandlungsverfahren auf die Lebensqualität (dies wurde jedoch nur in 3 Studien berichtet).[128]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die „Laservaporisation“, nahmen aber eine zusammenfassende Bewertung von Studien zur CLAP, PVP, HoLAP und der Hybrid-Laser-Therapie vor. In Bezug auf die Symptomverbesserung nach 12 Monaten wurden tendenziell bessere Ergebnisse nach TURP gesehen, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. (p=0.12), gleiches galt für die Beeinflussung der maximalen Harnflussrate (p=0.15). Bezüglich der Beeinflussung der Lebensqualität wird berichtet, dass hierzu nur wenige Studien vorlagen, sich in diesen aber keine signifikanten Unterschiede fanden. Im Vergleich zur TURP waren nach Laservaporisation signifikant seltener Bluttransfusionen notwendig. Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Harnretention war nach Laservaporisation höher, in einer Studie wurde dies auch für das Auftreten einer Inkontinenz gezeigt. Eine erektile Dysfunktion trat tendenziell häufiger nach Laservaporisation auf, keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Harnwegsinfektionen und die Operationsdauer. Die Krankenhausverweildauer war nach Laservaporisation kürzer, die Re-Operationsrate höher als nach TURP.[129]
- *Burke et al.* nahmen 2009 einen systematischen Review der Literatur zum Vergleich der Verfahren PVP, HoLAP und bipolarer TURP mit der „klassischen“ TURP vor. Die Methodik der Literatursuche und -bewertung werden hierin nachvollziehbar beschrieben. Für den Vergleich PVP vs. TURP wurden die auch vom IQWiG bewerteten Studien von *Horansanli et al.* und *Bouchier-Hayes et al.* bewertet und zusätzlich eine Arbeit von *Shingleton et al.* einbezogen, die vom IQWiG der „Hybrid-Laser-Therapie“ zugeordnet wurde. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt. In Bezug auf die Verbesserung von IPSS und max. Harnflussrate fanden sich nur bei *Horasanli et al.* signifikante Unterschiede zwischen PVP und TURP (zugunsten der TURP). Auf ein möglicherweise höheres Risiko der Retention von Koageln nach TURP (signifikant häufiger in einer Studie), eine möglicherweise höhere Re-Operationsrate nach PVP (Hinweise in allen 3 Studien) und eine kürzere Katheter- und Krankenhausverweildauer nach PVP (signifikant kürzer in einer Studie) wird hingewiesen. In der Gesamtbewertung sind die Autoren aufgrund der geringen Anzahl der vorliegenden RCTs und deren konstatierter methodischer Schwächen zurückhaltend. Es schließt sich die Forderung nach weiteren RCTs an, um die dargestell-

[128] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[129] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

ten kurzfristigen Vorteile der PVP den noch fehlenden ausreichenden Langzeitergebnissen gegenüberzustellen. [130]

- In einem systematischen Review zum Vergleich von PVP und TURP konnten *Sarfinski et al.* 2008 insgesamt 14 Studien einschließen, darunter die Arbeiten von *Bachmann et al.* (CCT) und *Bouchier-Hayes et al.* (RCT). Auch hier werden die Auswahl- und Bewertungskriterien der Literatur nachvollziehbar erläutert. Aufgrund der Einbeziehung auch nicht vergleichender Studien sind die Ergebnisse jedoch mit einer höheren Ergebnisunsicherheit behaftet. Zusammenfassend wird festgestellt, dass sich PVP und TURP auf Basis der untersuchten Studien nicht signifikant in Bezug auf die Veränderung von IPSS, max. Harnflussrate und Lebensqualität unterscheiden. Unerwünschte Ereignisse traten mit Ausnahme einer statistisch signifikant geringeren Rate an Koagelretentionen nach PVP in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer war in den Studien nach PVP durchweg kürzer. Die Autoren folgern, dass PVP und TURP ein ähnliches Sicherheitsprofil bei vergleichbaren Outcomes haben.[131]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der Laservaporisation (CLAP/PVP) folgende Einschätzung gegeben:[132]

  „Die Laservaporisation ist ein primär ablatives Verfahren. Derzeit liegen überwiegend Daten aus nicht-randomisierten Studien mit dem KTP (= Greenlight-Verfahren) vor. Eine kontrolliert-randomisierte Studie mit nur kurzzeitigem Follow-Up zeigte eine Wirkungsäquivalenz zur TURP bei geringerer Morbidität.[133] Die Studienlage zeigt, dass Hochrisikopatienten und Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Antikoagulation mit diesem Operationsverfahren behandelt werden können.

  HoLEP und Laservaporisation sind primär ablative Verfahren mit deutlichem Einfluss auf die BPO bei geringer Morbidität und können als Alternative zur TURP (HoLEP, Laservaporisation) und offenen Operation (HoLEP) eingesetzt werden (HoLEP: "Evidenz"stufe 1b, Empfehlungsgrad A; Laservaporisation: "Evidenz"stufe 2a, Empfehlungsgrad B)."

- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[134] die Laserverfahren, trennt aber nicht scharf zwischen VLAP, CLAP und PVP. Sie sieht eine Indikation bei Patienten mit einer Antikoagulantien-Medikation und beschreibt die VLAP/CLAP/PVP als eine gangbare Alternative zur TURP, wenn für diese eine Kontraindikation besteht oder der Wunsch nach dem Erhalt der antegraden Ejakulation besteht. [135]

---

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

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

[132] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[133] Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005; 48(6): 965-971

[134] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[135] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

- Die amerikanische urologische Fachgesellschaft *AUA* kommt in ihrer Leitlinie[136] 2003 bzgl. der Laservaporisation – der auch die PVP zuzuordnen ist – zu dem Fazit, dass diese im Vergleich zur transurethralen Elektrovaporisation (TUEVP) zu äquivalenten Ergebnissen in Bezug auf Symptomatik, max. Harnflussrate und Lebensqualität führt. In Bezug auf die Nebenwirkungen wird ausgeführt, dass Harnretention und ungeplante Re-Katheterisierungen nach TURP seltener auftreten.[137]

Zusammenfassende Bewertung

PVP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
4	5	5	9	3

- In Anbetracht der fehlenden Ergebnisdarstellung zur PVP im IQWiG-Abschlussbericht konnten auf dieser Basis keine Aussagen zum Nutzen des Verfahrens gemacht werden. In der Update-Recherche konnte das IQWiG drei RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) mit einem Vergleich zur TURP identifizieren, deren Ergebnisse in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden. Hierbei zeigte sich, dass sich PVP und Standard in Bezug auf Veränderungen des IPSS und der max. Harnflussrate nach 3, 6 und 12 Monaten nicht signifikant unterschieden. Gleiches galt für die Lebensqualität und Sexualfunktion nach 3 und 6 Monaten (Evidenzstufe Ia). Die Katheterisierungs- und Krankenhausverweildauer war in allen Studien nach PVP signifikant kürzer. In allen Studien gleichgerichtete Unterschiede bzgl. des Auftretens von unerwünschten Ereignissen fanden sich nicht.
- Unter Einbeziehung von Arbeiten, die vom IQWiG zwar identifiziert, aber aus methodischen Gründen nicht in die Bewertung einbezogen wurden und weiterer Studien, welche Evidenzsynthesen und Leitlinien zugrunde lagen bzw. in Stellungnahmen genannt wurden, zeigen sich Hinweise darauf, dass sich die Behandlungsergebnisse der PVP (Reduzierung der Symptomatik, Einfluss auf die Blasenauslassobstruktion, Verbesserung der Lebensqualität) im Vergleich zur TURP in einem ähnlichen Rahmen bewegen In Bezug auf die Katheterverweildauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigen sich belastbare Hinweise für einen Vorteil der PVP. In den einbezogenen Arbeiten fanden sich keine Hinweise, die auf ein im Vergleich zur TURP erhöhtes Schadenspotential hindeuten (Evidenzstufen Ib, IIb und IV).
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) beziehen teils andere Arbeiten in die Bewertung als das IQWiG ein, teilweise wurde jedoch nicht zwischen CLAP, PVP und Hybridverfahren unterschieden, sondern die „Laservaporisation“ untersucht. Summarisch wird in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und der max. Harnflussrate mehrheitlich eine Gleichwertigkeit zwischen PVP und TURP und eine kürzere Katheter- und Krankenhausverweildauer konstatiert.
- Für den Vergleich von PVP und HoLAP liegt ein RCT (Evidenzstufe Ib) vor, in dem sich in Bezug auf die relevanten Outcomeparameter außer einer kürzeren Operationsdauer bei PVP keine signifikanten Unterschiede zeigen.

[136] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[137] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

- Aussagen zum Vergleich der PVP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.7 Holmium-Laser-Therapie

B-3.7.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

Holmium-Laser-Ablation der Prostata (HoLAP)

IQWiG-Abschlussbericht, S. 423

Zur Bewertung von Holmium-Laser-Verfahren wurden für den vorliegenden Bericht insgesamt 12 Studien zur HoLAP, HoLRP und HoLEP identifiziert.

In die Nutzenbewertung der HoLAP ging 1 Studie ein, in der als Kontrolle die TURP eingesetzt worden war. Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht untersucht. Bezüglich der Symptome, der Krankenhausaufenthalts- und der Katheterisierungsdauer sowie der UEs ist ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen durch diese Daten nicht belegt. Darüber hinaus ist hinsichtlich der Symptomatik auch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der HoLAP nicht nachgewiesen.

IQWiG Rapid Report S. 25

Zusammenfassung PVP vs. HoLAP: Für diesen Vergleich konnte lediglich 1 RCT mit mäßiger Fallzahl (109 Patienten) berücksichtigt werden. Die Studie wies relevante Qualitätsmängel auf. Für keine der Interventionen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil. Allerdings kann dies auch nicht im Sinne einer Gleichwertigkeit interpretiert werden, da die Studie nicht erkennbar als Äquivalenzstudie konzipiert war. Unabhängig davon wäre jedoch Gleichwertigkeit von untergeordnetem Interesse, da es sich bei beiden Interventionen um (zumindest bis dato) Verfahren mit unklarem Nutzen und keine Standardverfahren handelt.

Holmium-Laser-Resektion der Prostata (HoLRP)

IQWiG-Abschlussbericht, S. 423

1 Studie untersuchte die HoLRP vs. TURP. Hinsichtlich der Symptomatik liegt weder ein Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit (Irrelevanzgrenze: 0,25) der HoLRP gegenüber der Standardbehandlung vor. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen vor. Es lassen sich allenfalls Hinweise auf eine bessere Lebensqualität, eine kürzere Krankenhausverweil- sowie Katheterisierungsdauer unter HoLRP gegenüber TURP finden.

Für den Vergleich der HoLRP vs. VLAP ging ebenfalls lediglich 1 Studie in die Nutzenbewertung ein. Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht untersucht. Auch fehlten Angaben zur Krankenhausverweildauer. Hinsichtlich der Symptomatik und des Auftretens von UEs gibt es keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen. Für die Katheterisierungsdauer hingegen liegen zumindest Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP vor.

IQWiG Rapid Report

Für das Verfahren HoLRP konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP)

IQWiG-Abschlussbericht, S. 424

Zur HoLEP wurden 8 Studien identifiziert. In 4 Studien war die TURP Kontrollintervention, in 3 Studien die Adenomektomie sowie in 1 mehrarmigen Studie neben der TURP auch die TUVRP und in 1 Studie die PkEP. Im Hinblick auf die Symptomatik und die Lebensqualität liegt aufgrund heterogener Ergebnisse kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor. Bezüglich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer ergibt sich ein Vorteil zugunsten HoLEP gegenüber Standard. Nach einer HoLEP war sowohl die Krankenhausverweildauer als auch die Katheterisierungsdauer, verglichen mit der TURP, um 1 Tag, verglichen mit der Adenomektomie um etwa 3 bis 7 Tage verkürzt. Verglichen mit der PkEP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Hinblick auf die UEs liegen Hinweise auf ein häufigeres Auftreten irritativer postoperativer Miktionssymptome (nicht schwerwiegendes UE) nach HoLEP vor. Behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) hingegen traten häufiger nach Standard auf, sofern die Adenomektomie zum Einsatz kam. Die Studie für den Vergleich HoLEP vs. PkEP mit lediglich 2-mal 20 Patienten erlaubt keine Aussage hinsichtlich eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit der HoLEP gegenüber den Standardverfahren bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

Für den Vergleich der HoLEP vs. HoBNI lag 1 Studie vor. Für keine der für den vorliegenden Bericht relevanten Zielgrößen ist ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen durch diese Daten belegt.

Insgesamt kann als belegt angesehen werden, dass die HoLEP im Vergleich zur Standardtherapie (die PkEP ausgenommen) zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und der Katheterisierungsdauer führt.

IQWiG Rapid Report S. 59

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

Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)

IQWiG-Abschlussbericht

Dieses Verfahren wird im IQWiG-Abschlussbericht lediglich als Vergleichsintervention in einer Studie zur HoLEP sowie im einleitenden Kapitel „Hintergrund“ (S. 11) behandelt. Über die unter HoLEP dargestellten Schlussfolgerungen des Vergleiches der beiden Verfahren hinaus werden keine Aussagen zur HoBNI getroffen.

IQWiG Rapid Report

Im Rapid-Report konnten keine weiteren Studien identifiziert werden.

B-3.7.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In der nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V beim G-BA eingegangenen Stellungnahme des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie der DGU* werden die Verfahren HoLRP und HoLEP unter *„Interventionelle Therapie – Operative Verfahren“* genannt, aber nicht näher kommentiert.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Holmium-Lasertherapie zusammen mit der Thulium-Lasertherapie durch den *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie* (DGU) bewertet.

- Bezüglich der allgemeinen Fragen zum Krankheitsbild und zur Indikationsstellung wird auf die weiteren Stellungnahmen des *Arbeitskreises BPH der DGU* verwiesen. Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten werden zur HoLEP unter Bezug auf die vom IQWiG in die Bewertung einbezogenen Studien getroffen. Hierbei wird insbesondere auf die geringe Rate von schweren unerwünschten Ereignisse (v.a. transfusionspflichtige Blutungen) hingewiesen und aus Sicht des Stellungnehmenden dargelegt, dass die HoLEP zu einer mit den Standardverfahren vergleichbaren Verbesserung der klinischen Parameter führt. Der HoLEP wird das Potenzial zugesprochen, die offen-chirurgische Adenomenukleation zu ersetzen, da die HoLEP auf einer hohen Evidenzstufe (Ib) gezeigt habe, dass sich mit dieser eine vergleichbarer Effektivität in puncto Symptomreduktion bei deutlich gesenkter Morbidität sowie verkürzter Katheterverweildauer erreichen lasse. Unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten wird dargestellt, dass sich durch eine Verkürzung der Katheterliegezeit sowie konsekutiv durch eine verkürzte Krankenhausverweildauer, insbesondere im Vergleich zur offen-chirurgischen Therapie eine weitere Senkung der Fallkosten erreicht werden könnte.

B-3.7.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Im Bericht des IQWiG werden vier Holmium-Laserverfahren zusammengefasst, die ein jeweils unterschiedliches Wirkprinzip haben.

- Die Laserablation mittels Holmium-Laser (HoLAP) ist ein Kontaktlaserverfahren, das zu einer Vaporisation des Gewebes führt und somit prinzipiell der CLAP zuzuordnen ist.
- Bei der Prostataresektion mittels Holmium-Laser (HoLRP) wird das Gewebe ähnlich wie bei der TURP reseziert, hierbei ist ggf. eine Zerkleinerung der Gewebeteile in situ erforderlich.
- Die Prostataenukleation mittels Holmiumlaser (HoLEP) ist technisch mit der offenen Adenomenukleation verwandt. Zur Entfernung der Gewebestücke muss in situ eine Verkleinerung mit einem Morcellator erfolgen
- Die Blasenhalsinzision mittels Holmiumlaser (HoBNI) entspricht bzgl. Indikationsstellung und den zu erwartenden Effekten weitgehend der TUIP. Hierbei wird lediglich eine Inzision vorgenommen, es kommt zu keinem Gewebeabtrag.

Bei der Bewertung des Verfahrens ist zu bedenken, dass verschiedene Geräte eingesetzt werden. In vielen älteren Arbeiten wurden Laser mit einer Leistung von 60 Watt untersucht, aktuelle Geräte besitzen eine Leistung von 80 oder 100 Watt.

Das Verfahren erfordert in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie, bei der HoLAP sind ambulante Behandlungen beschrieben, in der Regel werden die Holmium-Laserverfahren jedoch stationär erbracht.

HoLAP

Evidenzgrundlage

Primärstudien

HoLAP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis eines bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik und der maximalen Harnflussrate weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der HoLAP gegenüber TURP nachweisen, eine Gleichwertigkeit sei ebenfalls nicht belegt. Aussagen zur Veränderung der Lebensqualität nach HoLAP und TURP können auf Basis dieser Arbeit nicht getroffen werden. Es ergeben sich Hinweise auf eine kürzere Krankenhausverweildauer, zur Katheterverweildauer können aufgrund widersprüchlicher Angaben keine Aussagen gemacht werden. Die Darstellung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen lässt keine validen Aussagen über mögliche Unterschiede zu. Die maximale Harnflussrate nach 3 und 6 Monaten war nach HoLAP numerisch höher, hierbei fehlen jedoch Angaben zur statistischen Signifikanz. Das IQWiG konstatiert Defizite in der Publikationsqualität der Studie und bemängelt einen hohen Anteil von Patienten, die für das Follow-Up nicht mehr zur Verfügung standen.

Durch die Autoren der bewerteten Studie wurden die Ergebnisse, die aus Sicht des IQWiG nach statistischen Kriterien eine eindeutige Aussage bzgl. Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren nicht zulassen, in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- *Mottet et al.* stellen hierzu fest, dass sich mit der HoLAP bei geringfügig längerer OP-Zeit ähnliche Ergebnisse wie nach TURP erzielen lassen und betonen die kürzere Katheterisierungsdauer nach HoLAP.[138]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studie (RCT) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

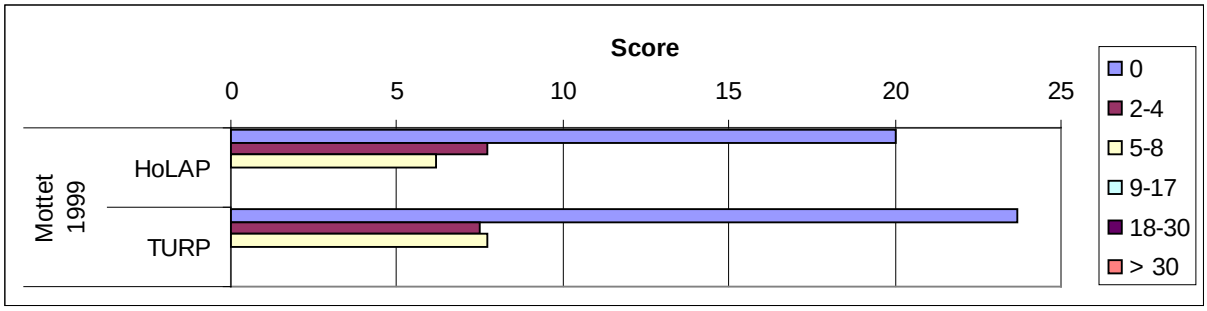

Abbildung 6: HoLAP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Aufgrund der Tatsache, dass lediglich ein RCT vorliegt, erscheint es notwendig, zusätzliche Studien mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Folgende Arbeiten (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung) wurden in einem aktuellen Review[139] zu den Laserverfahren genannt und zusätzlich in die Bewertung einbezogen:

[138] Mottet N, Anidjar M, Bourdon O, Louis JF, Teillac P, Costa P, Le Duc A. Randomized comparison of transurethral electroresection and Holmium:YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1999 Mar;13(2):127-30.

[139] Kuntz, R. Current Role of Lasers in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Eur Urol, 49:961-969, Jun 2006

- In zwei Arbeiten (*Gilling et al.*[140] und *Tan et al.*[141]) werden die Behandlungsergebnisse der HoLAP mit einem Follow-Up von im Median 7.4 Jahren dargestellt (79 Patienten insgesamt, davon standen 34 für den gesamten Follow-Up Zeitraum zur Verfügung). Es zeigte sich eine mittlere Verbesserung des AUA Symptomscores im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert von 47% und eine mittlere Verbesserung der max. Harnflussrate von 83%. Es wird eine Re-Operationsrate von 15% beschrieben, eine Inkontinenz sei bei keinem der Patienten aufgetreten. Aufgrund des Designs der Studie ohne Vergleichsgruppe (z. B. TURP), der geringen Patientenzahl und des geringen Anteils der Patienten, die für das gesamte Follow-Up zur Verfügung standen, kann diese Studie lediglich einen Hinweis auf die Wirksamkeit und einen möglichen Nutzen der Methode liefern.

HoLAP vs. PVP

- In einem RCT von *Elzayat et al.* wird die HoLAP (n=57) mit der PVP (n=52) verglichen. Innerhalb des Follow-Up-Zeitraums von 12 Monaten kam es in beiden Gruppen zu deutlichen Verbesserungen des IPSS-Scores und der max. Harnflussrate im Vergleich zu den präoperativen Befunden, signifikante Gruppenunterscheide fanden sich nicht. Die Autoren berichten von einer signifikant kürzeren Operationszeit in der PVP-Gruppe (55.5 vs. 69.8 Minuten, p=0.008). Urethrale Strikturen traten bei 5.7% der Patienten in der PVP- und bei 1.7% in der HoLAP-Gruppe auf, während Blasenhalsstrikturen bei 7.7% vs. 3.5% vorkamen und die Re-Vaporisationsraten mit 1.9% vs. 3.5% angegeben werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass beide Verfahren sichere und effektive Behandlungsalternativen bei Patienten mit BPS bei kleiner bis moderater Prostatagröße darstellen und einfach umzusetzen seien.[142]

HoLAP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

Evidenzsynthesen[143]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* wird die HoLAP lediglich erwähnt und beschrieben, dass kein RCT zu diesem Verfahren identifiziert werden konnte, was aufgrund des Recherchezeitraumes (1980-2006) verwundert.[144]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLAP im Jahr 2004 auf der Grundlage des genannten RCT von

[140] Gilling PJ, Fraundorfer MR. Holmium laser prostatectomy: a technique in evolution. Curr Opin Urol 1998;8:11–5.

[141] Tan AAH, Gilling PJ, Kennett KM, Fletcher H, Fraundorfer MR. Long-term results of high-power holmium laser vaporization (ablation) of the prostate. BJU Int 2003;92: 707–9.

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

[143] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[144] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

Mollett et al. und kommentiert die darin getroffenen Aussagen (ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf subjektive und objektive Outcomeparameter, längere OP-Dauer nach HoLAP) aufgrund der geringen Patientenzahl kritisch.[145]

- Das *National Institute of Health Research (NIHR) führte 2008* eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Holmium-Laserverfahren werden nicht getrennt betrachtet. In der durchgeführten Meta-Analyse werden Arbeiten mit Anwendung der HoLRP und der HoLEP gemeinsam betrachtet, Arbeiten zur HoLAP wurden nicht bewertet. Daher können auf Basis dieses HTA-Berichtes keine Aussagen zum Verfahren HoLAP getroffen werden.[146]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die „Laservaporisation", nahmen aber eine zusammenfassende Bewertung von Studien zur CLAP, PVP, HoLAP und der Hybrid-Laser-Therapie vor. In Bezug auf die Symptomverbesserung nach 12 Monaten wurden tendenziell bessere Ergebnisse nach TURP gesehen, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant, gleiches galt für die Beeinflussung der maximalen Harnflussrate. Bezüglich der Beeinflussung der Lebensqualität wird berichtet, dass hierzu nur wenige Studien vorlagen, sich in diesen aber keine signifikanten Unterschiede fanden. Im Vergleich zur TURP waren nach Laservaporisation signifikant seltener Bluttransfusionen notwendig. Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Harnretention war nach Laservaporisation höher, in einer Studie wurde dies auch für das Auftreten einer Inkontinenz gezeigt. Eine erektile Dysfunktion trat tendenziell häufiger nach Laservaporisation auf, keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Harnwegsinfektionen und die Operationsdauer. Die Krankenhausverweildauer war nach Laservaporisation kürzer, die Re-Operationsrate höher als nach TURP.[147]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird die HoLAP nicht genannt.[148]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* trifft in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[149] keine Aussagen zur HoLAP.[150]
- In der Leitlinie[151] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 werden die Verfahren HoLRP und HoLEP, nicht jedoch die HoLAP beschrieben.[152]

[145] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[146] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[147] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[148] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[149] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[150] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[151] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

Zusammenfassende Bewertung

HoLAP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
2	0	1	1	0

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA (ein RCT) lässt sich die Aussagen treffen, dass sich die Behandlungsergebnisse nach HoLAP und TURP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik, die max. Harnflussrate sowie relevante unerwünschte Ereignisse (sexuelle Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Reintervention) nicht signifikant unterscheiden und sich Hinweise auf eine geringfügig kürzere Katheterverweildauer nach HoLAP finden. Die OP-Zeit nach HoLAP ist geringfügig aber signifikant länger. Diese Aussagen sind jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie und der hohen Ausfallraten für das Follow-Up hinsichtlich der Ergebnissicherheit kritisch zu werten. Aussagen zur Lebensqualität lassen sich auf Basis dieser Studie nicht treffen.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (eine Fallserie, Evidenzstufe IV) ergeben sich Hinweise auf die Wirksamkeit und technisch sichere Durchführbarkeit des Verfahrens.
- Nur in einer der vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) wird die HoLAP dezidiert behandelt. Aufgrund der nur eingeschränkt vorliegenden Evidenz konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden.
- Für den Vergleich von HoLAP und PVP liegt ein RCT (Evidenzstufe Ib) vor, in dem sich in Bezug auf die relevanten Outcomeparameter außer einer kürzeren Operationsdauer bei PVP keine signifikanten Unterschiede zeigen.
- Aussagen zum Vergleich der HoLAP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

HoLRP

Evidenzgrundlage

Primärstudien

HoLRP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis eines bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik keinen Vorteil gegenüber TURP nachweisen. Bei einer Verschiebung der Irrelevanzgrenze auf 0.5 im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zeigten sich Hinweise auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der HoLRP gegenüber Standard. In Bezug auf die Lebensqualität ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der HoLRP. Die Krankenhaus- und Katheterverweildauer war nach HoLRP signifikant kürzer, aufgrund der Tatsache, dass dies nur in einer Studie berichtet wird, wertet das IQWiG dies lediglich als Hinweis. Bezüglich der maximalen Harnflussrate zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil der HoLRP. Unerwünschte Ereignisse traten laut Institut ähnlich häufig auf, zu transfusionspflichtige Blutungen kam es jedoch nur in der TURP-Gruppe.

Durch die Autoren der bewerteten Studie wurden die Ergebnisse, die aus Sicht des IQWiG keine eindeutige Aussage bzgl. Über- oder Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren zulassen, in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

[152] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

- *Westenberg et al.* stellen dar, dass sich HoLRP und TURP in Bezug auf die subjektiven und objektiven Outcomeparameter und unerwünschte Ereignisse wie Impotenz und Inkontinenz nach 48 Monaten nicht unterschieden, dass sich in Bezug auf perioperative Morbidität, Katheter- und Krankenhausverweildauer jedoch signifikante Vorteile für die HoLRP zeigten. Die Lebensqualität unterschied sich nur nach 12 Monaten signifikant zugunsten von HoLRP, ansonsten war kein Unterschied nachweisbar. Es wird gefolgert, dass HoLRP und TURP äquivalente und zufriedenstellende langfristige Resultate erbringen.[153]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studie (RCT) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

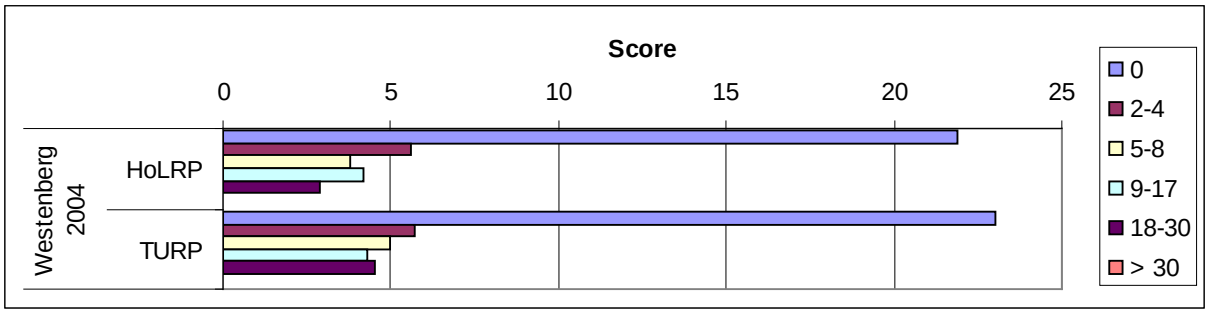

Abbildung 7: HoLRP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus dem vom IQWiG berücksichtigten RCT. In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Da für den Vergleich HoLPR vs. TURP laut IQWiG-Bericht nur ein RCT vorlag, erscheint es notwendig, zusätzlich Arbeiten ggf. auch mit einem niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. In den vorliegenden Evidenzsynthesen wurden zwei weitere RCTs (Evidenzstufe Ib) und ein CCT (Evidenzstufe IIb) genannt, welche zusätzlich in die Bewertung einbezogen wurden:

- In einem RCT verglichen *Kitagawa et al.* HoLRP (n=20) und TURP (n=20). Beide Verfahren führten im Vergleich zu den präoperativen Befunden zu signifikanten Verbesserungen des Symptomscores, unterschieden sich aber untereinander nicht signifikant, gleiches galt für die Lebensqualität. Die maximale Harnflussrate konnte bei beiden Verfahren im Vergleich zu den präoperativen Befunden signifikant gesteigert werden (Angaben jeweils nach 3 Monaten Follow-Up). Ein relevanter Blutverlust oder ein TUR-Syndrom trat weder bei HoLRP noch bei TURP auf. In Bezug auf die OP-Zeit ergeben sich Hinweise für einen Vorteil nach TURP, für die Katheterverweildauer nach HoLRP.[154]
- *Hammad et al.* verglichen Patienten nach HoLRP (n=30) und TURP (n=40. In Bezug auf den Symptomscore und die Lebensqualität fanden sich nach 6 Monaten Hinweise auf einen Vorteil nach HoLRP, ein Signifikanzniveau wurde jedoch nicht angegeben. Hinsichtlich der maximalen Harnflussrate zeigte sich ein Hinweis auf einen Vorteil für TURP. Die OP-Zeit war bei TURP signifikant kürzer, die Katheter- und Krankenhausverweildauer nach HoLRP.[155]

[153] Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. J Urol 2004;172:616–19.

[154] Kitagawa M, Furuse H, Fukuta K, Aso Y. A randomized study comparing holmium laser resection of the prostate to transurethral resection of the prostate. British Journal of Urology 1997;80(Suppl 2):209.

[155] Hammad F, Mark D, Davidson P, Gowland S, Gordon B, English S. Holmium:YAG laser resection versus transurethral resection of the prostate. Australian and New Zealand Journal of Surgery 2002;72(7):A138.

- *Matsuoka et al.* veröffentlichten einen kontrollierten Vergleich (CCT) zwischen HoLRP (n=67) und TURP (n=65) und fokussierten dabei auf die perioperativen Ergebnisse. Es zeigte sich ein geringerer Blutverlust nach HoLRP, eine längere Katheterverweildauer nach TURP, eine längere OP-Zeit bei HoLRP sowie ein höheres Gewicht des resezierten Gewebes nach TURP. Die Unterschiede werden als signifikant beschrieben.[156]

HoLRP vs. VLAP

Vom IQWiG wurde ein RCT identifiziert, in dem HoLRP und VLAP verglichen wurden:

- *Gilling et al.* konnten zeigen, dass ein nicht signifikanter numerischer Gruppenunterschied zugunsten der HoLRP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und eine signifikant kürzere Katheterverweildauer nach HoLRP vorlag. Valide Aussagen zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse können nicht gemacht werden, da dies nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.[157]

In den vorliegenden Evidenzsynthesen wurde eine retrospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe III) genannt, welche zusätzlich in die Bewertung einbezogen wurde:

- *Kitagawa et al.* verglichen retrospektiv die Behandlungsergebnisse nach HoLRP, TULIP und VLAP (jeweils n=20 Patienten) mit einem Follow-Up von 3 Monaten. Die Baseline-Charakteristika werden dargestellt und werden als vergleichbar angegeben. Es wird berichtet, dass HoLRP die Symptomatik (IPSS) und die maximale Harnflussrate stärker verbessern konnte als die Verfahren TULIP und VLAP. Aufgrund der kleinen Fallzahl, der fehlenden Angabe eines Signifikanzniveaus und des Studiendesigns können hieraus jedoch höchstens Hinweise auf die Wirksamkeit und einen möglichen Nutzen der HoLRP gezogen werden.[158]

HoLRP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) wurden keine weiteren Primärstudien identifiziert.

Evidenzsynthesen[159]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die HoLRP auf der Basis des auch vom IQWiG eingeschlossenen RCT (*Westenberg et al. 2004*) bewertet. Das *MAS Ontario* kommt zu der Einschätzung, dass HoLRP und TURP zu äquivalenten Verbesserungen des Symptomscores führen, dass die HoLRP jedoch die maximale Harnflussrate stärker zu verbessern vermag (signifikanter Unterschied bis zu einem Jahr Follow-Up). Katheter- und Krankenhausverweildauer wa-

[156] Matsuoka K, Noda S. Holmium laser resection of the prostate. Treatment Of Benign Prostatic Hyperplasia 2000;2:113-122.

[157] Gilling PJ, Cass CB, Malcolm A, Cresswell M, Fraundorfer MR, Kabalin JN. Holmium laser resection of the prostate versus neodymium:yttrium-aluminum-garnet visual laser ablation of the prostate: a randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy. Urology 1998 Apr;51(4):573-7.

[158] Kitagawa M, Furuse H, Fukuta K, Aso Y. Holmium:YAG laser resection of the prostate versus visual laser ablation of the prostate and transurethral ultrasound-guided laser induced prostatectomy: a retrospective comparative study. Int J Urol. 1998 Mar;5(2):152-6.

[159] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

ren signifikant kürzer nach HoLRP, Blutungen und Transfusionen traten nach HoLRP signifikant seltener auf, die OP-Zeit war nach HoLRP signifikant länger.[160]

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLRP im Jahr 2004 auf der Grundlage des vom IQWiG eingeschlossenen RCT und einer weiteren retrospektiv vergleichenden Studie (*Kitagawa et al. 1997*). Die Einschätzung entspricht der des *MAS Ontario* in Bezug auf HoLRP vs. TURP. In Bezug auf den Vergleich zu VLAP wird zusätzlich die Arbeit von *Kitagawa et al*. *1998* genannt und konstatiert, dass diese Arbeit die signifikant kürzere Katheterisierungsdauer nach HoLRP bestätigt. Hinsichtlich der statistischen Power des in Bezug auf den Vergleich zur VLAP genannten RCT (*Gilling et al. 1998*) wird kritisch hinterfragt, ob diese ausreicht, um klinisch relevante Unterschiede nachzuweisen.[161]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Holmium-Laserverfahren werden nicht getrennt betrachtet. In der durchgeführten Meta-Analyse werden Arbeiten mit Anwendung der HoLRP und der HoLEP gemeinsam betrachtet. Auf der Basis von fünf RCTs mit insgesamt 580 eingeschlossenen Patienten wird dargestellt, dass sich nach 6 und 12 Monaten Follow-Up in Bezug auf den Symptomscore und die maximale Harnflussrate signifikant bessere Ergebnisse nach Holmium-Laserresektion als nach Standard zeigten. Anzumerken ist jedoch, dass diese Unterschiede generell numerisch klein waren und sich eine Signifikanz nur zu bestimmten Zeitpunkten nachweisen ließ. Hinsichtlich der Lebensqualität konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die Rate des Auftretens der unerwünschten Ereignisse Harnretention, Harnwegsinfektion, Strikturen, TUR-Syndrom war ähnlich, jedoch mit breiten Konfidenzintervallen, Bluttransfusionen wurden nach Anwendung der Holmium-Laserverfahren signifikant weniger häufig notwendig.[162]
- Die australische Institution *ASERNIP-S* bewertete 2003 die Verfahren HoLRP und HoLEP. Für die HoLRP bildeten drei RCTs, ein CCT und 13 Fallserien die Evidenzgrundlage, die Qualität der Studien wird als moderat bezeichnet. Die Studienergebnisse wurden sofern möglich einer Metaanalyse zugeführt, wobei HoLRP und HoLEP gemeinsam betrachtet wurden. Hinsichtlich der Symptomverbesserung werden keine Unterschiede zwischen den Holmium-Laserverfahren und TURP gesehen, aber betont, dass Langzeitergebnisse noch nicht vorliegen. Die Lebensqualitätsveränderungen unterschieden sich nicht signifikant nach TURP und den Holmium-Laserverfahren. Die maximale Harnflussrate verbesserte sich tendenziell nach den Holmium-Laserverfahren mehr als nach TURP. Katheter- und Krankenhausverweildauer waren signifikant kürzer nach den Holmium-Laserverfahren, Blutungen und Transfusionen traten nach den Holmium-Laserverfahren signifikant seltener auf, in Bezug auf Harnwegsinfektionen fand sich kein Unterschied.[163]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die *„Holmium laser enucleation“* (gemeinhin als HoLEP bezeichnet), bewerteten in ihrer Metaanalyse jedoch auch die Studie von *Westen-*

[160] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[161] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[162] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[163] The Royal Australasian College of Surgeons. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. Holmium Laser Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia: a Systematic Review ASERNIP-S REPORT NO. 23 (2003). http://www.surgeons.org/AM/TemplateRedirect.cfm?template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=14145

berg et al. (2004), die der HoLRP zuzuordnen ist. Hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik (IPSS nach 12 Monaten Follow-Up) fand sich in der Metaanalyse ein numerischer aber nicht signifikanter Vorteil zugunsten der HoLRP/HoLEP. Die max. Harnflussrate wurde nach 12 Monaten im Vergleich zur TURP signifikant verbessert. Zu Aspekten der Lebensqualität konnten aufgrund der eingeschränkten Angaben in den untersuchten Studien keine stringenten Aussagen getroffen werden, wesentliche Unterschiede werden nicht berichtet. Bluttransfusionen traten unter HoLRP/HoLEP signifikant seltener als nach TURP auf, keine signifikanten Unterschiede fanden sich bzgl. des Auftretens von Strikturen, Harnretention, erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Harnwegsinfekten und Inkontinenz.[164]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird die HoLRP nicht genannt.[165]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU b*ewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[166] die HoLRP und sieht eine Indikation bei Patienten mit einer Antikoagulantien-Medikation. Sie beschreibt die HoLRP als eine gangbare Alternative zur TURP, auch bei anatomischen Verhältnissen, die übrigen Laserverfahren nicht zugänglich sind.[167]
- In der Leitlinie[168] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA v*on 2003 werden die Verfahren HoLRP und HoLEP gemeinsam beschrieben. Ohne Angabe eines Empfehlungsgrades oder des Niveaus der dieser Einschätzung zugrundeliegenden Evidenz wird festgestellt, dass die Ergebnisse der HoLRP/HoLEP auf der Grundlage von Studien mit mittelfristigem Follow-Up mit denen der TURP verglichen werden können, wobei bei der HoLRP/HoLEP ein leicht vermindertes Risiko der Blutung/Bluttransfusion besteht und ein TUR-Syndrom nicht auftritt.[169]

Zusammenfassende Bewertung

HoLRP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
4	1	1	5	2

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in

[164] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[165] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[166] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[167] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[168] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[169] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

Bezug auf die Symptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen HoLRP und TURP bestehen. Bezüglich der Lebensqualität ist ein Hinweis auf einen Vorteil der HoLRP erkennbar. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind nach HoLRP signifikant kürzer. Aus den Ergebnissen lässt sich zudem ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP bezüglich der maximalen Harnflussrate im längerfristigen Verlauf ableiten. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war nach TURP häufiger als nach HoLRP (insbesondere Blutungen/Bluttransfusionen). Valide Aussagen zum Auftreten von erektiler Dysfunktion, retrograder Ejakulation und Inkontinenz und ggf. relevanter Unterschiede lassen sich nicht treffen.

- Die ergänzend herangezogenen Arbeiten (zwei RCTs der Evidenzstufe Ib, ein CCT der Evidenzstufe IIb) zeigen gleichgerichtete Ergebnisse dahingehend, dass sich die Behandlungsergebnisse von HoLRP und TURP in einem ähnlichen Bereich bewegen. Ferner bestätigen diese die vorstehenden Aussagen zu Katheter- und Krankenhausverweildauer.
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) beziehen teils weitere Arbeiten in die Bewertung ein, differenzieren jedoch oft nicht ausreichend zwischen HoLRP und HoLEP. Summarisch wird in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik mehrheitlich eine Gleichwertigkeit zwischen HoLRP und TURP konstatiert, teilweise auch ein Hinweis auf einen Vorteil der HoLRP/HoLEP gesehen. Die Einschätzungen bzgl. der ausgeprägteren Verbesserung der max. Harnflussrate konnten bestätigt werden.
- Der vom IQWiG bewertete Vergleich von HoLRP und VLAP zeigt einen nicht signifikanten numerischen Gruppenunterschied zugunsten der HoLRP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und eine signifikant kürzere Katheterverweildauer nach HoLRP. Valide Aussagen zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse können nicht gemacht werden, da dies nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.
- Aussagen zum Vergleich der HoLRP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten (*„Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

HoLEP

Evidenzgrundlage

Primärstudien

HoLEP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von 10 bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik, der Lebensqualität und der max. Harnflussrate weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der HoLEP gegenüber Standardbehandlung nachweisen. Für die Bewertung der Beeinflussung der Symptomatik konnten Metaanalysen zum Parameter IPSS durchgeführt werden (Evidenzstufe Ia). Zu keinem der genannten Follow-Up-Zeitpunkte (3-24 Monate) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen HoLEP und Standard. Gleiches galt für die Lebensqualität nach 12 und 24 Monaten sowie die max. Harnflussrate (3-36 Monate).

Hierbei ist zu beachten, dass als Standardbehandlung in drei Studien die offene Adenomenukleation und in einer Arbeit die bipolare plasmakinetische Enukleation (PkEP) der Prostata durchgeführt wurde. Inwieweit letztere Methode mit Standard gleichgesetzt werden kann bleibt dabei jedoch strittig. Wichtig ist zudem, dass sich die Indikationsbereiche der TURP und der offenen Operation dahingehend unterscheiden, dass nahezu ausschließlich großvolumige Prostataadenome offen operiert werden. In einer Studie wurde zusätzlich zur TURP die TUVRP durchgeführt. Bezüglich der Katheter- und Krankenhausverweildauer zeigte sich ein Vorteil für HoLEP gegenüber Standard. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse liegen Hinweise darauf vor, dass eine irritative Miktionssymptomatik häufiger nach HoLEP auftritt, eine behandlungsbedürftige Blutung jedoch seltener. Hinsichtlich der Lebensqualität

finden sich gegenläufige Ergebnisse, die in der Summe - wie oben geschildert - keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen.

Durch die Autoren der bewerteten Studien wurden die Ergebnisse, die in der Zusammenschau aus Sicht des IQWiG nach statistischen Kriterien keine eindeutige Aussage bzgl. Über- oder Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren zulassen, in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- *Montorsi et al.* sehen Hinsichtlich der Beseitigung der Blasenauslassobstruktion und der Verbesserung der Symptomatik eine äquivalente Effektivität von HoLEP und TURP. Komplikationen werden nach einem Jahr als vergleichbar beschrieben und dargestellt, dass Katheter- und Krankenhausverweildauer nach HoLEP kürzer sind.[170] *Briganti et al.* ergänzen 2006 in Bezug auf die Orgasmusfunktion, dass beide Verfahren aufgrund des Auftretens einer retrograden Ejakulation zu erheblichen Einschränkungen führen, sich aber untereinander nicht signifikant unterscheiden.[171]
- *Gupta et al.* sehen HoLEP und TUVRP als gute/akzeptable Alternativen zur Behandlung des BPS bei großen Prostatae mit vergleichbarer Wirksamkeit nach 6 und 12 Monaten bei geringerer perioperativer Morbidität im Vergleich zur TURP.[172]
- In einem Vergleich zwischen HoLEP und der Adenomenukleation stellen *Naspro et al.* dar, dass die HoLEP aufgrund eines kürzeren Katheter- und Krankenhausverweildauer, geringeren Blutverlustes bei vergleichbaren 2-Jahresergebnissen eine attraktive Alternative zur offenen Operation darstellt.[173]
- *Neill et al.* verglichen die plasmakinetische Enukleation (PkEP) mit der HoLEP und stellen fest, dass für eine endoskopische, transurethrale Enukleation der Holmium-Laser weiterhin die optimale Energiequelle trotz vergleichbarer Ergebnisse darstellt.[174]
- *Salonia et al.* führten eine gesundheitsökonomische Bewertung der HoLEP und der offenen Adenomenukleation durch, in ihrem Fazit gehen sie daher lediglich darauf ein, dass die Anwendung der HoLEP bei Patienten mit großem Prostatavolumen zu einer Kostensenkung führen kann.[175]
- *Wilson et al.* stellen dar, dass die HoLEP im Vergleich zur TURP bei einem äquivalentem Behandlungsergebnis nach 24 Monaten zu einer geringeren perioperativen Morbidität und

[170] Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, Valenti S, Vavassori I, Rigatti P. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1926-9.

[171] Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurle R, Scattoni E, Rigatti P, Montorsi F. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. J Urol. 2006 May;175(5):1817-21.

[172] Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. BJU Int. 2006 Jan;97(1):85-9.

[173] Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, Cestari A, Briganti A, Mazzoccoli B, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. Eur Urol. 2006 Sep;50(3):563-8.

[174] Neill MG, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR, Wilson LC. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with plasmakinetic enucleation of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2006 Nov;68(5):1020-4.

[175] Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, Bua L, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. Urology. 2006 Aug;68(2):302-6

besseren urodynamischen Outcomes in Bezug auf Symptomreduktion und Lebensqualität führt.[176]

- *Ahyai et al.* bezeichnen die HoLEP aufgrund der vergleichbaren Outcomes nach 3 Jahren als echte Alternative zur TURP. In der Arbeit werden die 2- und 3-Jahresergebnisse in Bezug auf Veränderungen des Symptomscores, der maximalen Harnflussrate und des Restharnvolumens geschildert.[177]
- *Kuntz et al.* stellen die Ergebnisse eines Vergleiches von HoLEP und offener Adenomenukleation mit einem Follow-Up von bis zu 5 Jahren vor. Sie kommen zu der Einschätzung, dass die HoLEP eine wirkliche endourologische Alternative zur offenen Operation darstellen kann und beziehen sich dabei auf die nicht signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Symptomscore, die maximale Harnflussrate und das Restharnvolumen nach Anwendung der beiden Verfahren.[178]
- In der Update Recherche des IQWiG konnten zwei weitere Arbeiten identifiziert werden: *Mavuduru et al.* halten die HoLEP für eine sichere und effektive chirurgische Alternative zur TURP bei reduziertem intraoperativen Blutungsrisiko und reduzierter perioperativer Morbidität.[179] Die in Chinesisch verfasste Arbeit von *Zhang et al.* lag dem G-BA nicht im Volltext vor.[180]

[176] Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. Eur Urol. 2006 Sep;50(3):569-73.

[177] Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. Eur Urol. 2007 Nov;52(5):1456-63.

[178] Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):160-6.

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

[180] Zhang Y, Du CJ, Xu G, Chen JM, Jing X. Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g. Chinese Journal of Andrology 2007; 13(12): 1091-1093.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

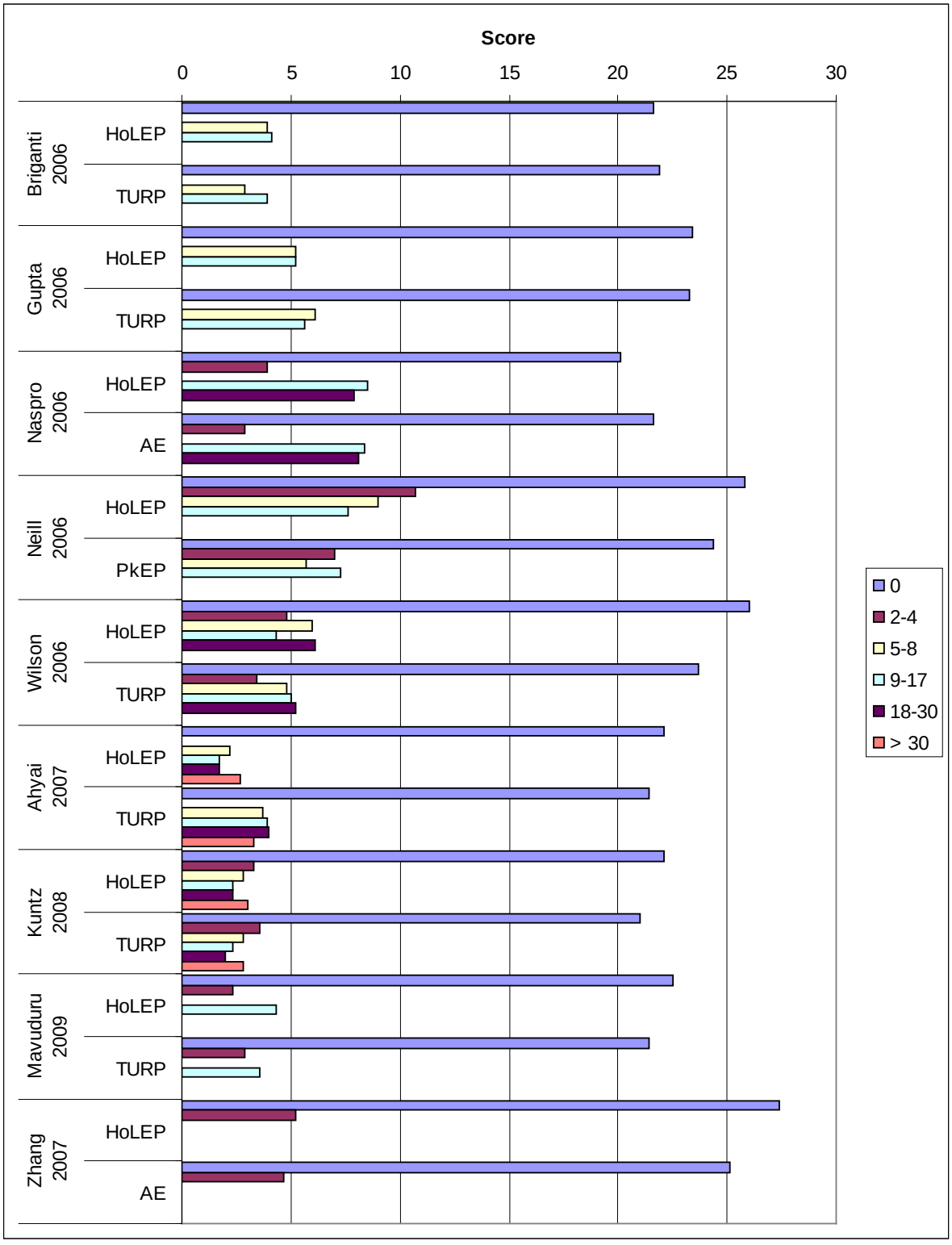

Abbildung 8: HoLEP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert. AE=Adenomenukleation, PkEP=plasmakinetische Enukleation. In der Arbeit von *Salonia et al.* wurden keine Ergebnisse zur irritativen und obstruktiven Symptomatik dokumentiert.

Da für den Vergleich HoLEP vs. TURP 10 RCTs vorliegen, erscheint es primär nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten ggf. auch mit einem niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insofern erscheint auch der Ausschluss zweier CCTs durch das IQWiG in diesem Fall sachgerecht, wenngleich das IQWiG den 10 bewerteten RCTs relevante Qualitätsmängel attestiert.

HoLEP vs. HoBNI

Vom IQWiG wurde ein RCT herangezogen, in dem HoLEP und HoLBNI in der Behandlung von Patienten mit einer nur geringfügig vergrößerten Prostata (< 40g) verglichen werden (*Aho et al.*). Der Studie wurden grobe Mängel attestiert und die darin dargestellten Ergebnisse (kein signifikanter Unterschied des Behandlungserfolges nach HoLEP und HoLBNI in Bezug auf Symptomatik, Lebensqualität und max. Harnflussrate) somit relativiert. Die Autoren führen jedoch an, dass die Blasenauslassobstruktion durch HoLEP besser adressiert wurde (geringeres postoperatives Prostatavolumen, höhere maximale Harnflussrate) und dass es seltener zu Re-Katheterisierungen und Re-Operationen kam.[181]

HoLEP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

***Evidenzsynthesen*[182]**

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die HoLEP auf der Basis einer Subgruppe der auch vom IQWiG eingeschlossenen RCTs bewertet. Zusätzlich wird ein RCT eingeschlossen, dessen Schwerpunkt auf der Darstellung der Veränderung urodynamischer Parameter nach HoLEP und TURP liegt, wenngleich auch die anderen Outcomeparameter berichtet werden *(Rigatti et al. 2006).*[183] Das *MAS Ontario* hat zudem eine Meta-Analyse durchgeführt und berichtet, dass sich in Bezug auf Symptomscore und max. Harnflussrate nach einem Jahr Follow-Up gegenüber TURP ein signifikanter Vorteil zugunsten HoLEP zeigte. Ergebnisse zur Lebensqualität werden nicht berichtet. Hinsichtlich der Katheter- und Krankenhausverweildauer zeigten sich signifikante Vorteile für die HoLEP, Blutungen/Bluttransfusionen und das TUR-Syndrom traten unter HoLEP nicht auf. Die OP-Zeit wird als signifikant länger bei HoLEP beschrieben, zudem treten hier postoperativ vermehrt irritative Miktionssymptome auf. [184]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLRP 2004 auf der Grundlage eines vom IQWiG ebenfalls einge-

[181] Aho TF, Gilling PJ, Kennett KM, Westenberg AM, Fraundorfer MR, Frampton CM. Holmium laser bladder neck incision versus holmium enucleation of the prostate as outpatient procedures for prostates less than 40 grams: a randomized trial. J Urol. 2005 Jul;174(1):210-4.

[182] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[183] Rigatti L, Naspro R, Salonia A, Centemero A, Ghezzi M, Guazzoni G, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F. Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? Urology. 2006 Jun;67(6):1193-8.

[184] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

schlossenen RCTs *(Kuntz et al. 2002)* und einem vom IQWiG nicht berücksichtigten CCT *(Moody et al. 2001)*.[185] In beiden Arbeiten wurde die HoLEP mit der offenen Adenomenukleation verglichen. Es wird eine Vergleichbarkeit der Behandlungseffekte nach HoLEP und offener Adenomenukleation in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit großen Prostatae gesehen und eine kürzere Katheter- und Krankenhausverweildauer nach HoLEP dargestellt.[186]

- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Holmium-Laserverfahren werden nicht getrennt betrachtet. In der durchgeführten Metaanalyse werden Arbeiten mit Anwendung der HoLRP und der HoLEP gemeinsam betrachtet. Auf der Basis von fünf RCTs mit insgesamt 580 eingeschlossenen Patienten wird dargestellt, dass sich nach 6 und 12 Monaten Follow-Up in Bezug auf den Symptomscore und die maximale Harnflussrate signifikant bessere Ergebnisse nach Holmium-Laserresektion zeigten. Anzumerken ist jedoch, dass diese Unterschiede generell numerisch klein waren und sich eine Signifikanz nur zu bestimmten Zeitpunkten nachweisen ließ. Hinsichtlich der Lebensqualität konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die Rate des Auftretens der unerwünschten Ereignisse Harnretention, Harnwegsinfektion, Strikturen, TUR-Syndrom war ähnlich, jedoch mit breiten Konfidenzintervallen. Bluttransfusionen wurden nach Anwendung der Holmium-Laserverfahren signifikant weniger häufig notwendig.[187]
- Die australische Institution *ASERNIP-S* bewertete 2003 die Verfahren HoLRP und HoLEP. Für die HoLEP bildeten zwei RCTs, eine vergleichende Studie und 10 Fallserien die Evidenzgrundlage, die Qualität der Studien wird als moderat bezeichnet. Die Studienergebnisse wurden sofern möglich einer Meta-Analyse zugeführt, wobei HoLRP und HoLEP gemeinsam betrachtet wurden. Hinsichtlich der Symptomverbesserung werden keine Unterschiede zwischen den Holmium-Laserverfahren und TURP gesehen, aber betont, dass Langzeitergebnisse noch nicht vorliegen. Die Lebensqualitätsveränderungen unterschieden sich nicht signifikant nach TURP und den Holmium-Laserverfahren. Die maximale Harnflussrate verbesserte sich tendenziell nach den Holmium-Laserverfahren mehr als nach TURP. Katheter- und Krankenhausverweildauer waren signifikant kürzer nach den Holmium-Laserverfahren, Blutungen und Transfusionen traten nach den Holmium-Laserverfahren signifikant seltener auf, in Bezug auf Harnwegsinfektionen fand sich kein Unterschied. [188]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die *„Holmium laser enucleation"* (gemeinhin als HoLEP bezeichnet), bewerteten in ihrer Metaanalyse jedoch auch die Studie von *Westenberg et al. (2004)*, die der HoLRP zuzuordnen ist. Hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik (IPSS nach 12 Monaten Follow-Up) fand sich in der Metaanalyse ein numerischer aber nicht signifikanter Vorteil zugunsten der HoLRP/HoLEP. Die max. Harnflussrate wurde nach 12 Monaten im Vergleich zur TURP signifikant verbessert. Zu Aspekten der Lebensqualität konnten aufgrund der eingeschränkten Angaben in den untersuchten Studien keine stringenten Aussagen getroffen werden, wesentliche Unterschiede werden nicht berichtet. Bluttransfusionen traten unter HoLRP/HoLEP signifikant seltener als nach

[185] Moody JA, Lingeman JE. Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. J Urol. 2001 Feb;165(2):459-62.

[186] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[187] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[188] The Royal Australasian College of Surgeons. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. Holmium Laser Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia: a Systematic Review ASERNIP-S REPORT NO. 23 (2003). http://www.surgeons.org/AM/TemplateRedirect.cfm?template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=14145

TURP auf, keine signifikanten Unterschiede fanden sich bzgl. des Auftretens von Strikturen, Harnretention, erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Harnwegsinfekten und Inkontinenz.[189]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird bezüglich der Anwendung der HoLEP folgende Aussage getroffen:

  „HoLEP und Laservaporisation sind primär ablative Verfahren mit deutlichem Einfluss auf die BPO bei geringer Morbidität und können als Alternative zur TURP (HoLEP, Laservaporisation) und offenen Operation (HoLEP) eingesetzt werden (HoLEP: "Evidenz"stufe 1b, Empfehlungsgrad A; Laservaporisation: "Evidenz"stufe 2a, Empfehlungsgrad B).“ [190]

- Die europäische Fachgesellschaft *EAU b*ewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[191] lediglich die HoLRP, nicht aber die HoLEP.[192]

- In der Leitlinie[193] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA v*on 2003 werden die Verfahren HoLRP und HoLEP gemeinsam beschrieben. Ohne Angabe eines Empfehlungsgrades oder des Niveaus der dieser Einschätzung zugrundeliegenden Evidenz wird festgestellt, dass die Ergebnisse der HoLRP/HoLEP auf der Grundlage von Studien mit mittelfristigem Follow-Up mit denen der TURP verglichen werden können, wobei bei der HoLRP/HoLEP ein leicht vermindertes Risiko der Blutung/Bluttransfusion besteht und ein TUR-Syndrom nicht auftritt.[194]

Zusammenfassende Bewertung

HoLEP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
11	0	0	5	1

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass sich in Bezug auf die Behandlungsergebnisse (Symptomatik, maximale Harnflussrate, Lebensqualität) keine signifikanten Unterschiede zwischen HoLEP und Standard zeigen. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind nach HoLEP sig-

[189] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[190] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[191] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[192] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[193] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[194] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

nifikant kürzer. Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse liegen Hinweise darauf vor, dass eine irritative Miktionssymptomatik häufiger nach HoLEP auftritt, behandlungsbedürftiger Blutungen jedoch seltener auftraten.

- Die vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) beziehen teils weitere Arbeiten in die Bewertung ein, differenzieren jedoch oft nicht ausreichend zwischen HoLRP und HoLEP. Summarisch wird in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik eine Gleichwertigkeit zwischen den Holmium-Laserverfahren und Standard konstatiert.
- Der vom IQWiG bewertete Vergleich von HoLEP und HoLBNI ermöglichte letztlich aufgrund methodischer Mängel keine valide Aussagen zum Behandlungsansprechen (Symptomatik), zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, da diese nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.
- Aussagen zum Vergleich der HoLEP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

HoBNI

Evidenzgrundlage

Primärstudien

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde das Verfahren HoBNI nicht analog zu den anderen Verfahren bewertet, sondern lediglich als Vergleichsintervention in einer Studie zur HoLRP genannt. In der Update-Recherche (Rapid Report) des Instituts konnten keine weiteren Studien identifiziert werden. Für diesen Bericht und die notwendige umfangreichere Darstellung der verfügbaren Evidenz wurden auch weitere Evidenzsynthesen und Leitlinien herangezogen. Aus diesen ergaben sich jedoch auch keine Hinweise auf weitere relevante Studien.

HoBNI vs. Standard

Studien mit Vergleich gegen Standard konnten nicht identifiziert werden.

HoBNI vs. HoLEP

Vom IQWiG wurde ein RCT herangezogen, in dem HoLEP und HoBNI in der Behandlung von Patienten mit einer nur geringfügig vergrößerten Prostata (< 40g) verglichen werden (*Aho et al.*). Der Studie wurden grobe Mängel attestiert und die darin dargestellten Ergebnisse (kein signifikanter Unterschied des Behandlungserfolges nach HoLEP und HoLBNI in Bezug auf Symptomatik, Lebensqualität und max. Harnflussrate) somit relativiert. Die Autoren führen jedoch an, dass die Blasenauslassobstruktion durch HoLEP besser adressiert wurde (geringeres postoperatives Prostatavolumen, höhere maximale Harnflussrate) und dass es seltener zu Re-Katheterisierungen und Re-Operationen kam.[195]

HoBNI vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

[195] Aho TF, Gilling PJ, Kennett KM, Westenberg AM, Fraundorfer MR, Frampton CM. Holmium laser bladder neck incision versus holmium enucleation of the prostate as outpatient procedures for prostates less than 40 grams: a randomized trial. J Urol. 2005 Jul;174(1):210-4.

***Evidenzsynthesen*[196]**

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die HoBNI nicht bewertet. [197]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* nennt die Inzision mittels Holmium-Laser als eine mögliche Therapiealternative bei lediglich geringer Vergrößerung, eine weitere systematische Bewertung erfolgt nicht.[198]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Das Verfahren HoBNI wird nicht genannt.[199]
- Die australische Institution *ASERNIP-S* bewertete 2003 die Verfahren HoLRP und HoLEP, nicht jedoch HoBNI.[200]
- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten ausschließlich Interventionen, die mit einem Gewebeabtrag einhergingen, die HoBNI wurde nicht bewertet.[201]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird das Verfahren HoBNI nicht erwähnt. Zur der hinsichtlich Technik und Indikation vergleichbaren TUIP wird folgende Aussage getroffen:

  „Die TUIP kann als Alternative zur TURP bei einem Prostatavolumen < 30 ml eingesetzt werden ("Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A)“ [202]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* bewertet in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[203] das Verfahren HoBNI nicht.[204]

[196] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[197] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[198] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[199] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[200] The Royal Australasian College of Surgeons. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. Holmium Laser Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia: a Systematic Review ASERNIP-S REPORT NO. 23 (2003). http://www.surgeons.org/AM/TemplateRedirect.cfm?template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=14145

[201] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[202] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[203] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[204] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

- In der Leitlinie[205] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA v*on 2003 wird die HoBNI nicht genannt.[206]

Zusammenfassende Bewertung

HoBNI				
Primärstudien			Evidenz-synthesen	Leitlinien-empfehlungen
RCTs	CCTs	Sonstige		
1	0	0	0	0

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz ist keine Aussage bzgl. eines Vergleiches von HoBNI und Standard möglich. Auch unter Einbeziehung weiterer Evidenzsynthesen und Leitlinienempfehlungen fanden sich keine Hinweise auf Studien, die eine Bewertung der HoBNI im Vergleich zu Standard ermöglichen würden.
- Der vom IQWiG bewertete Vergleich von HoLRP und HoBNI (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) ermöglichte letztlich aufgrund methodischer Mängel keine valide Aussagen zum Behandlungsansprechen (Symptomatik), zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, da diese nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurden. Zudem erscheint dieser Vergleich in Anbetracht der unterschiedlichen Indikationsstellung für beide Verfahren wenig geeignet, relevante Hinweise für eine Therapieentscheidung zu liefern.
- In den vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) wird die HoBNI nicht bewertet.
- Aussagen zum Vergleich der PVP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.8 Thulium-Laser-Resektion (TmLRP)

B-3.8.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht

Im IQWiG-Abschlussbericht wird die Thulium-Laser-Therapie nicht benannt.

IQWiG-Rapid-Report, S. VII

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

IQWiG-Rapid-Report, S. 86

Zum Vergleich TmLRP vs. Standardbehandlung wurden 2 RCTs mit mäßiger Fallzahl (zusammen 200 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen. Bei Fu 2009 muss die randomisierte Zuteilung als besonders unsicher angesehen werden. Für die irritative und obstruktive Symptomatik sowie für die Lebensqualität fanden sich keine belastbaren statistisch signifikanten Unterschiede zwi-

[205] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[206] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

schen den Gruppen. Für die irritative und obstruktive Symptomatik war darüber hinaus auch kein Beleg für oder Hinweis auf eine irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber der Standardbehandlung bei Verwendung eines Irrelevanzkriteriums von 0,25 SD ableitbar. Eine Verschiebung der Irrelevanzgrenze auf 0,5 im Rahmen der Sensitivitätsanalyse deutet auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber Standard bei einer derartigen Definition von Irrelevanz hin. Die Ergebnisse bei diesen Zielgrößen sind in ihrer Interpretationsfähigkeit bei Fu 2009 durch implausible Angaben zwischen berichteten Standardabweichungen und p-Werten weiter eingeschränkt. Für die weiteren Zielkriterien lassen sich allenfalls Hinweise auf Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer unter der TmLRP im Vergleich zur TURP finden.

B-3.8.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen finden sich keine Aussagen zum Verfahren TmLRP. Dies kann dadurch begründet sein, dass die TmLRP zum damaligen Zeitpunkt in der klinischen Anwendung in Deutschland noch nicht zum Einsatz kam.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode durch den *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* bewertet:

- Bezüglich der allgemeinen Fragen zum Krankheitsbild und zur Indikationsstellung wird auf die weiteren Stellungnahmen des *Arbeitskreises BPH der DGU* verwiesen. Es wird dargestellt, dass in Analogie zu den technischen Varianten der Holmium-Lasertherapie auch bei Einsatz des Thulium-Lasers prinzipiell eine Ablation/Vaporisation (als ThuVaP bezeichnet), eine Resektion (als ThuVaRP bezeichnet, entspricht der in diesem Bericht gewählten Bezeichnung TmLRP) und zwei Formen der Enukleation (als ThuVEP und ThuLEP bezeichnet) generell möglich sind. Bezüglich der Vergleichbarkeit von Holmium- und Thuliumverfahren wird kritisch angemerkt, dass diese sich sowohl von der Wellenlänge des emittierten Lichtes als auch von der Energieabgabe (gepulst versus kontinuierlich) unterscheiden. Dies führe zu einer grundsätzlich verschiedenen Wirkung beider Laserverfahren im Gewebe. Eine gemeinsame Bewertung, wie vom IQWiG im Rapid Report (Seite 92) vorgeschlagen, erscheine daher nur unter Vorbehalt gerechtfertigt. Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten werden zur TmLRP unter Bezug auf die vom IQWiG in die Bewertung einbezogenen Studien getroffen. Diese Studien werden dahingehend interpretiert, dass diese für die TmLRP eine vergleichbare Effektivität, bzw. nicht-relevante Unterlegenheit bei Patienten mit kleineren und mittleren Prostatavolumina gegenüber der Standardtherapie (TURP) nachgewiesen haben. Es wird insbesondere auf die geringe Rate von schweren unerwünschten Ereignissen (v.a. transfusionspflichtige Blutungen) nach TmLRP im Vergleich zur TURP hingewiesen. Allein aufgrund zweier Studien sei die Methode jedoch nicht adäquat zu bewerten. Insbesondere wird auf die Weiterentwicklung des resezierenden Verfahrens (TmLRP) zu einem enukleierenden Verfahren (TmLEP) hingewiesen. Unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten wird dargestellt, dass es sich bei der TmLRP wie bei der TURP um transurethrale, endourologische Therapieverfahren handelt, die direkten Therapie- und Aufbereitungskosten seien daher vergleichbar. Eine Senkung der Kosten der TmLRP sei durch die Verwendung wiederverwendbarer Laserfasern erreichbar. Durch eine Verkürzung der Katheterliegezeit sowie konsekutiv durch eine verkürzte Krankenhausverweildauer könne eine weitere Senkung der Fallkosten erreicht werden.

B-3.8.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der Prostataresektion mittels Thulium-Laser (TmLRP) wird das Gewebe ähnlich wie bei der TURP reseziert, hierbei ist ggf. eine Zerkleinerung der Gewebeteile in situ erforderlich. Die TmLRP ist der Laserresektion mittels Holmium-Laser (HoLRP) sehr ähnlich und unterscheidet sich im Wesentlichen durch die Wellenlänge des eingesetzten Lasers und durch die Form der Energieabgabe (bei Holmium gepulst, bei Thulium kontinuierlich).

Evidenzgrundlage

Primärstudien

TmLRP vs. Standard

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde das Verfahren TmLRP noch nicht benannt. Im Rapid Report konnten hingegen zwei Studien (RCTs, Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) identifiziert werden. Für die Bewertung der Beeinflussung der Symptomatik konnten Metaanalysen zum Parameter IPSS durchgeführt werden (Evidenzstufe Ia). Nach 6 und 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen HoLEP und Standard. Gleiches galt für die Lebensqualität sowie die max. Harnflussrate. Laut IQWiG erschwerten unklare Darstellungen in den Publikationen die Durchführung einer belastbaren Metaanalyse. Die Krankenhausverweildauer war in der TmLRP-Gruppe durchschnittlich um etwa 30% *(Xia et al. 2008)* bzw. 50% *(Fu et al. 2009)* und damit jeweils statistisch signifikant kürzer. Auch die Katheterisierungsdauer war in der TmLRP-Gruppe in beiden Studien statistisch signifikant kürzer, mit einer annähernden Halbierung der Katheterisierungszeit. Signifikante Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse konnten nicht gefunden werden.

Die wesentlichen Ergebnisse der beiden RCTs werden nachfolgend dargestellt:

- *Xia et al.* randomisierten 100 konsekutiv behandelte Patienten und teilten diese entweder der TmLRP- (n=52) oder TURP-Gruppe (n=48) zu. Nach einem Follow-Up von 12 Monaten kam es zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik (IPSS), der Lebensqualität und der max. Harnflussrate. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer war nach TmLRP jedoch signifikant kürzer, außerdem kam es nach TURP zu einem signifikant höheren Hb-Abfall. Die Autoren sehen die TmLRP als vielversprechende und sichere Methode an.[207]
- *Fu et al.* untersuchten ebenfalls TmLRP und TURP bei 100 Patienten (mit einem Prostatavolumen < 80 cm³) in einem kontrollierten Design, wobei in Hinblick auf eine durchgeführte Randomisierung Diskrepanzen zwischen Titel und Methodenteil der Arbeit bestehen. Aufgrund der Darstellungen im Text hat auch das IQWiG diese Arbeit als RCT gewertet. Der IPSS-Score zeigte laut IQWiG nach 12 Monaten eine signifikante und deutlichere Verbesserung nach TmLRP als nach TURP, die Scores der Lebensqualität waren laut Institut 6 Monate nach TURP signifikant höher (die jeweils eigenen Berechnungen des IQWiG wurden aufgrund missverständlicher Angaben in der Publikation notwendig). Die max. Harnflussrate war 6 und 12 Monate nach TURP höher als nach TmLRP. Die Katherter- und Krankenhausverweildauer waren signifikant niedriger nach TmLRP; Blutungen und Bluttransfusionen traten nach TURP häufiger auf. Die Autoren folgern, dass die TmLRP eine neue Technologie darstellt, die vergleichbare Ergebnisse zur TURP zeigt,

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

bei geringerer perioperativer Morbidität und kürzerer Katheter- und Krankenhausverweildauer.[208]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

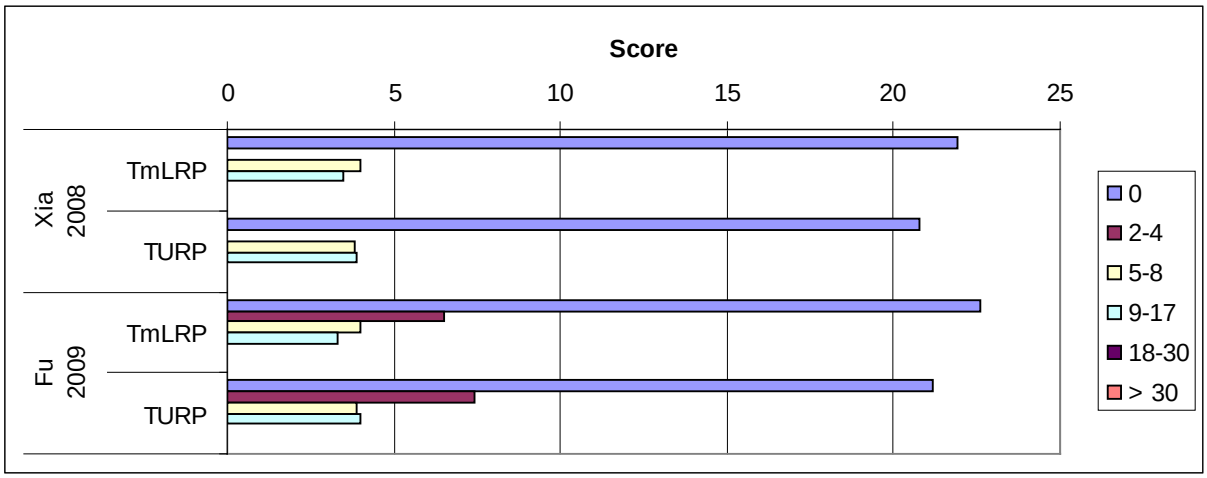

Abbildung 9: TmLRP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

In den ergänzend betrachteten Evidenzsynthesen und Leitlinien fanden sich keine Hinweise auf weitere relevante Primärstudien.

TmLRP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting“)* konnten nicht identifiziert werden.

***Evidenzsynthesen*[209]**

- *Rieken et al.* führten eine Evidenzsynthese zu den Komplikationen von verschiedenen Lasertechniken zur Prostatektomie bei benigner Prostatavergrößerung durch. Die Aussagen dieses Reviews sind methodisch limitiert, da die Autoren nur rudimentäre Angaben zu ihrer Review-Methodik machen. So wird zur Qualitätsbewertung der Primärstudien lediglich auf die Zuordnung zu den verschiedenen Evidenzleveln hingewiesen, ohne weitere Angaben zur Beurteilung der Studienqualität zu machen. Außerdem ist die Literatursuche auf eine MEDLINE-Recherche begrenzt und die Datensynthese wird nicht beschrieben. Die angegebene Literatur wurde im Wesentlichen auch vom IQWIG angeführt. Die Thulium-Laser-Resektion zeige nach Meinung der Autoren vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der intra- und postoperativen Morbidität. Die intraoperativen Komplikationen seien bei der TmLRP gering, so dass Bluttransfusionen weniger häufig vorkommen als bei TURP und das TUR-Syndrom bei TmLRP überhaupt nicht beobachtet werde. Auch pos-

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

[209] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

toperative Harnwegsinfektionen würden sich bei TmLRP in Grenzen halten. Postoperative Rekatheterisierungen kämen hingegen gar nicht vor, während eine vorübergehende Dranginkontinenz bei TmLRP seltener als nach TURP auftrete. Beim Vergleich von TURP und TmLRP zeigen sich in Bezug auf retrograde Ejakulation, urethrale Strikturen und Stress-Inkontinenz keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren vertreten die Auffassung, dass die Ergebnisse sehr zukunftsweisend für den Einsatz der Thulium-Laser-Resektion sprechen, deuten aber darauf hin, dass die bisherigen Befunde in großangelegten RCT mit längeren Follow-Up-Zeiten bestätigt werden sollten, um die Nachhaltigkeit der Ergebnisse zu untersuchen.[210]

- In der Evidenzsynthese von *Bach et al.* wird die Effektivität von Thulium-Laser-Techniken zur Prostatektomie bei benigner Prostataobstruktion beschrieben. Für die Thulium-Laser-Resektion werden die Studien, die auch vom IQWIG angeführt werden, zitiert. Dieses Review ist ebenfalls in seiner Aussagekraft begrenzt, da wichtige Angaben zur Methodik fehlen. So werden keine Angaben für das Zeitfenster der Literatursuche gemacht, die sich zudem auf die Datenbank-Recherche in MEDLINE beschränkt. Überdies fehlen Angaben zur Qualitätsbewertung der Studien und Angaben zur qualitativen oder quantitativen Datensynthese. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die TmLRP eine vergleichbare klinische Wirksamkeit wie die TURP zeige. Die TmLRP gehe sogar mit geringerer Morbidität aufgrund reduzierter Blutungsgefahr sowie kürzerer Katheterisierungs- und Krankenhausverweildauer einher. Neben der Wirksamkeit auf die subjektive Beschwerde-Symptomatik lasse sich auch objektiv eine Reduktion der Blasenauslassobstruktion nachweisen. Die Autoren erachten die Thulium-Laser-Resektion als wirksame Intervention, wobei die langfristigen Effekte über 16.5 Monate hinaus weiterer Evaluation in großangelegten prospektiven RCT bedürfen.[211]
- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die TmLRP als Verfahren nicht beschrieben und nicht bewertet.[212]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* hat die TmLRP nicht bewertet.[213]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die TmLRP wird weder benannt noch bewertet.[214]
- Dem systematischen Review von *Lourenco et al. 2008* liegen keine Studien zugrunde, in denen die TmLRP untersucht wird.[215]

[210] Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat, G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. World J Urol (2010) 28: 53-62.

[211] Bach T, Xia SJ, Yang Y, Mattioli S, Watson GM, Gross AJ, Herrmann TRW. Thulium:YAG 2 µm cw laser prostatectomy: Where do we stand? World J Urol (2010) 28: 163-168

[212] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[213] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[214] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[215] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird die TmLRP nicht genannt.[216]
- In der Leitlinie[217] der europäischen Fachgesellschaft *EAU* von 2009 wird die TmLRP nicht genannt[218]
- In der Leitlinie[219] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die TmLRP nicht genannt.[220]

Zusammenfassende Bewertung

TmLRP				
Primärstudien			Evidenz-synthesen	Leitlinien-empfehlungen
RCTs	CCTs	Sonstige		
2	0	0	2	0

- Auf Basis der im IQWiG-Rapid Report dargestellten Evidenz auf Stufe Ib gemäß Verfahrensordnung und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass sich TmLRP und TURP nach 6 und 12 Monaten Follow-Up hinsichtlich der Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik, der Lebensqualität und der max. Harnflussrate nicht signifikant unterschieden. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer waren bei der TmLRP signifikant kürzer. Bezüglich der Rate des Auftretens unerwünschter Ereignisse fanden sich keine signifikanten Unterschiede.
- In zwei vorliegenden Evidenzsynthesen werden die Behandlungsergebnisse nach TmLRP vorwiegend deskriptiv dargestellt. Über die erfolgte Datenaggregation in Metaanalysen durch das IQWiG hinausgehende Aussagen lassen sich auf dieser Basis nicht treffen.
- Aussagen zum Vergleich der TmLRP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten (*„Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.9 Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)

B-3.9.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG Abschlussbericht, S. 425

Zur Untersuchung der TUMT wurden insgesamt 18 Studien identifiziert, die als Kontrollintervention eine Sham-Behandlung, kontrolliertes Zuwarten, eine medikamentöse Behandlung, eine Standardbehandlung oder eine ILK einsetzten.

[216] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[217] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[218] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[219] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[220] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

Zum Vergleich der TUMT vs. Sham gingen 9 RCTs in die Nutzenbewertung ein. Nach 3 oder 6 Monaten erfolgte die Entblindung der Patienten und die Sham-Patienten erhielten eine aktive Behandlung. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik und Lebensqualität lässt sich ein Vorteil der TUMT gegenüber einer Sham-Behandlung ableiten. Hinsichtlich der Symptomatik ergaben sich in den Meta-Analysen gepoolte Effekte von etwa 0,7 bis 0,9 Standardabweichungen. Ein Vergleich zur Krankenhausverweildauer entfällt, weil beide Gruppen ambulant behandelt wurden. Hinsichtlich der Katheterisierungsdauer lässt sich aufgrund fehlender Angaben kein Vorteil der TUMT ableiten. Die Daten zu den UEs liefern Hinweise darauf, dass Rekatheterisierung (nicht schwerwiegend) und Retentionen (überwiegend als schweres UE eingestuft) nach einer TUMT häufiger auftreten als nach einer Sham-Behandlung.

Zum Vergleich der TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten ging 1 Studie (Einsatz von NE-TUMT) in die Nutzenbewertung ein. Bezüglich der Symptomatik liegt ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der TUMT vor. Die Lebensqualität sowie die Katheterisierungsdauer wurden nicht untersucht. Weil kontrolliertes Zuwarten per Definition eine Vermeidung stationärer Aufnahmen beinhaltet, entfällt ein Vergleich der Krankenhausverweildauer. Im Hinblick auf die UEs lassen sich keine belastbaren Aussagen treffen.

Zum Vergleich der TUMT vs. medikamentöse Behandlung ging 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie (CCT) in die Nutzenbewertung ein (Einsatz von HE-TUMT). Hinsichtlich der Symptomatik und der Lebensqualität liegt ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der TUMT vor. Weil eine medikamentöse Therapie per Definition eine Vermeidung stationärer Aufnahmen beinhaltet, entfällt ein Vergleich der Krankenhausverweildauer. Bezüglich der Katheterisierungsdauer liegt ein immanenter Vorteil zugunsten der medikamentösen Therapie vor. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsansätze traten in beiden Behandlungsgruppen erwartungsgemäß unterschiedliche UEs auf. Diese lassen einen Vergleich der Behandlungsgruppen nicht zu.

7 Studien verglichen die TUMT mit der TURP. Hiervon setzten 6 Studien die HE-TUMT und 1 die NE-TUMT ein. Bei 1 Studie erhielt ein Teil der Kontrollpatienten eine TUIP und bei 1 anderen Studie wurde als Kontrolle neben der TURP auch die Adenomektomie eingesetzt. Diese Studie untersuchte im Gegensatz zu den anderen zu diesem Vergleich identifizierten Studien Patienten mit einer persistierenden Retention. Hinsichtlich der um etwa 9 bis 12 Tage verkürzten Katheterisierungsdauer (bei Patienten mit persistierender Retention sogar 29 Tage) liegt ein Vorteil zugunsten der Standardbehandlung vor. Im Hinblick auf die Symptomatik ist ein Vorteil der Standardtherapie gegenüber TUMT belegt. Von einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit der TUMT kann nicht ausgegangen werden. Zur Lebensqualität berichteten 4 von 7 Studien Ergebnisse; hier liegt ein Beleg für einen Vorteil der Standardbehandlung vor. Da die TUMT fast immer ambulant durchgeführt wurde, ist ein Vorteil der TUMT gegenüber der stationären Standardbehandlung immanent. Hinsichtlich des Auftretens von Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und behandlungsbedürftiger Blutungen (schwerwiegendes UE) liegen Hinweise auf eine Häufung nach Standard vor. Demgegenüber kam es nach einer TUMT vermehrt zu irritativen Miktionssymptomen, Retentionen, Rekatheterisierungen und Harnwegsinfektionen (nicht schwerwiegende UEs). Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Aufteilung von NE- und HE-TUMT führte zu keinen abweichenden Schlussfolgerungen.

Zum Vergleich der TUMT mit der ILK ging 1 RCT in die Nutzenbewertung ein. Im Hinblick auf die Symptomatik und die Lebensqualität liegt kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen vor. Bezüglich der Krankenhausverweildauer zeigt sich ein Vorteil zugunsten der TUMT gegenüber der ILK. Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Katheterarten ist ein Vergleich der Katheterisierungsdauern nicht sinnvoll.

Insgesamt kann für die TUMT als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur Sham-Behandlung zu einer verringerten Symptomatik und besseren Lebensqualität führt. Gegenüber der TURP bringt die TUMT hinsichtlich der Katheterisierungsdauer und der Lebensqualität zwar Nachteile mit sich, andererseits ist eine kürzere Krankenhausverweildauer belegt, und es liegen Hinweise vor, dass das Auftreten behandlungsbedürftiger Blutungen als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vermindert wird. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren TUMT konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.9.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen wird die TUMT durch den *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* und die *Süddeutsche Mikrowellen-Thermotherapie-Initiativgruppe* thematisiert:

- Der *Arbeitskreis BPH der DGU* sieht den Nutzen der TUMT in seiner Stellungnahme als belegt, dabei wird zwischen Niedrig-Energie(NE)- und Hoch-Energie(HE)-TUMT unterschieden: Allgemein zeige die NE-TUMT demnach gut dokumentierte Langzeitergebnisse bis zu 5 Jahren, wobei diese Aussage durch Studien an ca. 3000 Patienten gestützt würde. So finde sich insbesondere eine Verbesserung der subjektiven Beschwerden, während der Harnstrahl, die Blasenauslassobstruktion (BOO) und Prostatagröße kaum beeinflusst werde. Demgegenüber belaufe sich laut Arbeitskreis die Verbesserung der Symptomatik durch HE-TUMT auf 65%. Darüber hinaus sei die Wirkung auf den Harnstrahl mit 51-90% höher als bei der NE-TUMT. Im Gegensatz zur NE-TUMT verkleinere sich bei HE-TUMT auch die Prostata und es zeigen sich signifikante Effekte auf die BOO, wobei allerdings Substanzeffekte der prostatischen Urethra ähnlich dem TURP-Verfahren bei 37-96% der Behandelten zu antizipieren seien. Im Vergleich zur TURP zeige sich die HE-TUMT bzgl. Verbesserung der Symptomatik und des Harnstrahls der TURP unterlegen. Die HE-TUMT sei demnach als Alternativverfahren aufzufassen, welches bei fehlender oder mittelgradiger Obstruktion eine Therapieoption darstelle. NE- und HE-TUMT stellen dem Arbeitskreis BPH zufolge eine Alternative zur medikamentösen Behandlung dar, weil die Senkung der BOO höher ist und die Verbesserung der Symptomatik ebenfalls höher ausfällt. Die HE-TUMT wird auch als Alternative zur TURP beschrieben, so könne die HE-TUMT bei nicht operablen Hoch-Risiko-Patienten oder Patienten mit Harnverhalt eingesetzt werden.
- Die *Süddeutsche Mikrowellen-Thermotherapie-Initiativgruppe* gibt zu bedenken, dass bei der Diskussion um die TUMT grundsätzlich zwei Therapieoptionen – die Niedrig-Energie (NE)-TUMT und die Hoch-Energie(HE)-TUMT – als Therapiemöglichkeiten zu berücksichtigen seien und von den Anbietern der Verfahren zur Verfügung gestellt werden sollten, um eine Abstimmung mit den Patienten vornehmen zu können.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode vom *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* bewertet:

- In der Stellungnahme des *AK BPH der DGU* wird zunächst ausführlich auf allgemeine Aspekte der Diagnose und Therapie des BPS eingegangen. Hinsichtlich der Indikationsstellung wird festgestellt, dass die Wahl der Therapie vom Vorliegen der einzelnen Komponenten des BPS beim individuellen BPS-Patienten abhängt (LUTS, Prostatagröße, BOO, Tendenz zur Krankheitsprogression), Allerdings sei auch der Leidensdruck bzw. der Wunsch des individuellen Patienten zur Behandlung mit zu berücksichtigen. Der Stellungnehmende geht auf die Unterschiede der Niedrig- und Hochenergie-TUMT ein und betont, dass nur nach HE-TUMT ein ablativer Effekt zu erwarten sei. Die NE-TUMT eigne sich lediglich zur Symptomreduktion. Eine Bewertung der beiden Verfahren solle daher stets getrennt erfolgen. Hinsichtlich der Ergebnisse der HE-TUMT wurde vom Autor eine eigene Metaanalyse unter Einbeziehung der vom IQWiG bewerteten Studien und solchen, die in einer eigenen Literaturrecherche zusätzlich identifiziert wurden, durchgeführt. Die meisten Patienten in diesen randomisierten Studien hätten unter mittelschweren bis schweren Symptomen gelitten (IPSS um die 20 Punkte). HE-TUMT reduziere dabei den mittleren IPSS statistisch signifikant um mindestens 50% und bis zu 65% gegenüber den Ausgangsbefunden. In der Folge würden Symptome von mittel/schwer (dies entspricht der international anerkannte Behandlungsindikation) auf milde Symptomatik (IPSS 0-7) herabgesetzt (d.h. es besteht keine Behandlungsindikation mehr). Dieser Effekt bleibe über 5 Jahre bestehen. Im Vergleich zu TURP zeigten sich signifikante Unterschiede im Symptomenscore nach 3, 24 und 30-36 Monaten. Die Veränderung der Lebensqualität zeigte nach TUMT und TURP keine signifikanten Unterschiede. Die max. Harnflussrate wurde knapp signifikant mehr durch die TURP verbessert. Bezüglich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse zeige sich, das diese nach TURP häufiger auftreten als nach HE-TUMT (ca. 17% vs. 5%). Dies gelte insbesondere für schwere Blutungen (10% vs. 1%) mit resultierender Hospitalisation und Bluttransfusion sowie das gefürchtete TUR-Syndrom. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach HE-TUMT seien initiale Urgency (30-40%), Harnwegsinfekte (20-30%) und akute Harnverhaltungen, die eine erneute Katheterisierung erforderlich machen (10-20%). Da es sich bei der HE-TUMT um ein sekundär ablatives Behandlungsverfahren handele, sei eine temporäre Harnableitung systemimmanent für ca. 14 Tage vorgesehen, auch würden zunehmend temporäre Stents zur Gewährung der postoperativen Harnableitung eingesetzt. Bezüglich der Indikationsstellung wird betont, dass die HE-TUMT als Alternative zur TURP eingesetzt werden könne, wenn nur eine begrenzte Ablation von Prostatagewebe erforderlich ist oder bei jüngeren Patienten der Erhalt der antegraden Ejakulation und erektilen Funktion einen besonders hohen Stellewert besitzt. Bei Hochrisikopatienten könne die HE-TUMT generell als Alternative zur TURP eingesetzt werden. Auch sei die HE-TUMT aufgrund des sehr viel geringeren Blutungsrisikos auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen und bei Einnahme von Antikoagulantien anwendbar. Die medizinische Notwendigkeit für die HE-TUMT ergäbe sich zudem aus der Tatsache, dass diese ohne Narkose in Analgosedierung und somit regelhaft ambulant durchführbar sei. In Bezug auf die Wirtschaftlichkeit wird ausgeführt, dass genaue Kostenanalysen aus Deutschland nicht existieren, international jedoch in 2 Studien mit Langzeitvergleich (3-Jahre) eine Kostenanalyse zwischen HE-TUMT und TURP durchgeführt wurde. In diesen habe sich jeweils ein Kostenvorteil von 32% bei Anwendung der TUMT im Vergleich zur TURP gezeigt.

B-3.9.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Beim Verfahren TUMT wird mittels einer transurethral eingeführten Mikrowellensonde eine thermische Nekrose im Prostatagewebe induziert. Sekundär kommt es durch Geweberesorption zu einer Ablation. In Bezug auf die Intensität (im Sinne der im Gewebe erreichbaren Temperaturen von 45-70°) ist zwischen niedrig- und hochenergetischen Formen der TUMT zu unterscheiden (NE- und HE-TUMT).

Die Dauer des Eingriffs beträgt in der Regel zwischen 30-60 Minuten. Das Verfahren TUMT ist in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit einer Analogsedierung) und somit auch potenziell ambulant erbringbar.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

Das IQWiG konnte für seine Bewertung auf insgesamt 18 RCTs und 6 CCTs (Evidenzstufe Ib und IIb gemäß Verfahrensordnung des G-BA) zurückgreifen, wobei in diesen verschiedene Vergleichsinterventionen (Standard, Scheinbehandlung, kontrolliertes Zuwarten, medikamentöse Therapie, TUNA, HIFU, ILK) untersucht wurden:

TUMT vs. Standardbehandlung (TURP/ TUIP)

Im Vergleich zu Standard wurden vom IQWiG 7 RCTs bewertet. In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik konnte eine Metaanalyse durchgeführt werden (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung des G-BA). Hierbei zeigten sich nach 3, 6 und 24, nicht aber nach 12 Monaten signifikante Vorteile nach Anwendung des Standardverfahrens (TURP). In einer Metaanalyse zeigte sich in Bezug auf die Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard nach 3 und 6 Monaten. Da die TUMT stets ambulant durchgeführt wurde, stellt die Krankenhausverweildauer kein praktikables Vergleichskriterium dar, der Vorteil der TUMT ist hier offensichtlich. Die Katheterverweildauer war numerisch deutlich kleiner nach TURP, Angaben zur statistischen Signifikanz lassen sich den Studien jedoch mehrheitlich nicht entnehmen. Blutungen und Ejakulationsdysfunktionen traten nach Standard häufiger auf, Rekatheterisierungen waren nach TUMT häufiger nötig. Auch traten irritative Miktionssymptome, Harnwegsinfektionen und eine Harnretention häufiger nach TUMT auf. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht. Nach 3, 6, 12 und 24 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard.

Eine Abwägung der signifikant geringeren Beeinflussung der Symptomatik und der maximalen Harnflussrate durch die TUMT im Vergleich zur TURP mit den Vorteilen einer ambulanten Durchführbarkeit und einer geringeren Rate des Auftretens unerwünschter Ereignisse erfolgt durch die Autoren der bewerteten Studien im klinischen Kontext:

- *Dahlstrand et al.* kommen insgesamt zu dem Schluss, dass beide Verfahren zufriedenstellende klinische Ergebnisse zeigen. [221,222,223]
- Ähnliche Schlüsse ziehen auch *Ahmed et al.* stellen dar, dass nur bei der TURP eine Verringerung der Obstruktion zu verzeichnen war, die TUMT jedoch hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen als schonenderes Verfahren zu gelten habe.[224]

[221] Dahlstrand C, Geirsson G, Fall M, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for benign prostatic hyperplasia: preliminary results of a randomized study. Eur Urol 1993; 23(2): 292-298.

[222] Dahlstrand C, Waldén M, Geirsson G, Sommar S, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for BPH. Prog Clin Biol Res 1994; 386: 455-461.

[223] Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. Br J Urol 1995; 76(5): 614-618.

[224] Ahmed M, Bell T, Lawrence WT, Ward JP, Watson GM. Transurethral microwave thermotherapy (Prostatron version 2.5) compared with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized, controlled, parallel study. Br J Urol 1997; 79(2): 181-185.

- *D'Ancona et al.* stellen dar, dass beide Behandlungsmodalitäten (TUMT und TURP) innerhalb von 2.5 Jahren für die subjektiven als auch objektiven Zielgrößen gute Ergebnisse zeigen. [225,226]
- *Floratos et al.*[227,228,229] zeigten, dass sich nach einem Jahr signifikante Verbesserungen der Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen (TUMT und TURP) ergeben. Die Verbesserung sei allerdings stärker nach TURP ausgeprägt. Die Sexualfunktion werde durch beide Behandlungsalternativen nicht beeinflusst.[230,231,232]
- *Norby et al.* kommen zu dem Schluss, dass beide Behandlungen als alternative Verfahren beim individuellen Patienten abzuwägen seien.[233]
- *Schelin et al.* sehen in der TUMT ebenfalls eine effektive Behandlungsalternative zur TURP. Da schwere Nebenwirkungen deutlich geringer bei der TUMT im Vergleich zur TURP auftraten, stelle die TUMT eine exzellente Alternative zur TURP dar, die insbesondere Hochrisikopatienten eine Alternative zur lebenslangen Katheterisierung biete.[234]
- *Mattiasson et al.* fanden zwischen den beiden Vergleichsgruppen TUMT und TURP keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf verschiedene Outcomeparameter (Symptomatik, Lebensqualität, maximale Harnflussrate, Restharnvolumen und Prostatavolumen). Die TUMT stellte sich jedoch als wesentlich nebenwirkungsärmer dar, so dass die Autoren die

[225] D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, De La Rosette JJ. High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a prospective randomized study with 1 year of followup. J Urol 1997; 158(1): 120-125.

[226] D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. Br J Urol 1998; 81(2): 259-264.

[227] Francisca EA, d'Ancona FC, Meuleman EJ, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Sexual function following high energy microwave thermotherapy: results of a randomized controlled study comparing transurethral microwave thermotherapy to transurethral prostatic resection. J Urol 1999; 161(2): 486-490.

[228] Francisca EA et al. Eur Urol 2000; 38: 569-575 Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JC, Kiemeney LA, Debruyne FM, De-La-Rosette JJ. A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results. Eur Urol 2000; 38(5): 569-575.

[229] Floratos DL, Kiemeney LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. J Urol 2001; 165(5): 1533-1538.

[230] Francisca EA, d'Ancona FC, Meuleman EJ, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Sexual function following high energy microwave thermotherapy: results of a randomized controlled study comparing transurethral microwave thermotherapy to transurethral prostatic resection. J Urol 1999; 161(2): 486-490.

[231] Francisca EA et al. Eur Urol 2000; 38: 569-575 Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JC, Kiemeney LA, Debruyne FM, De-La-Rosette JJ. A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results. Eur Urol 2000; 38(5): 569-575.

[232] Floratos DL, Kiemeney LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. J Urol 2001; 165(5): 1533-1538.

[233] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862.

[234] Schelin S, Geertsen U, Walter S, Spangberg A, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. Urology 2006; 68(4): 795-799.

TUMT sogar für die bessere Behandlungsoption halten und als erste Wahl gegenüber der TURP empfehlen.[235,236,237]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

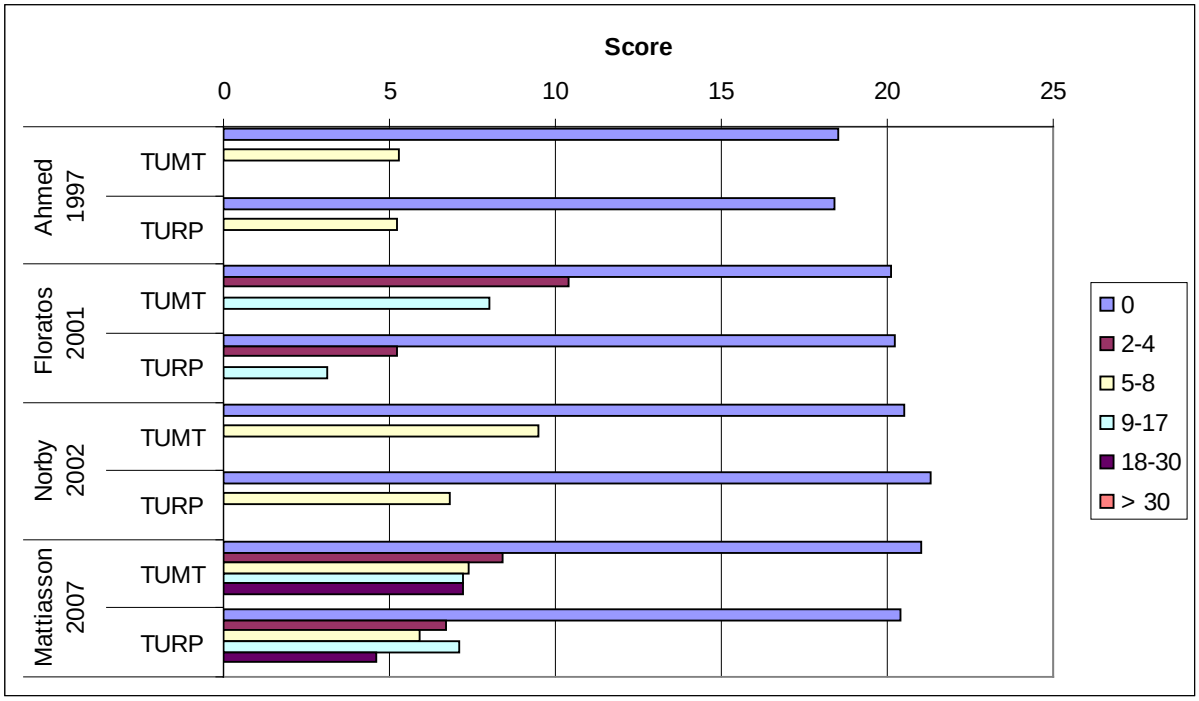

Abbildung 10: TUMT - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert. In den fehlenden drei RCTs (*Dahlstrand et al., D'Ancona et al. und Schellin et al.*) wurden andere Scores als der AUA-Score/IPSS verwendet oder kein präoperativer Wert angegeben.

Die Ergebnisse der im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studien (CCTs) werden nachfolgend orientierend dargestellt, aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus der vorliegenden Metaanalyse erscheinen diese jedoch eher nachrangig für die Nutzenbewertung.

- In der klinisch-kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie von *Tazaki et al.* wird für beide Behandlungsformen eine Verbesserung der Symptomatik und Harnflussrate konstatiert und mittels MRT-Bildgebung gezeigt, dass dafür unterschiedliche morphologische Veränderungen durch TUMT und TURP verantwortlich sind. So führen bei TURP degenerative Oberflächenveränderungen und das Schrumpfen der Kapsel durch Entfernen des

[235] Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a randomized controlled multicenter study. Urology 2002; 60(2): 292-299.

[236] Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M et al. Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. Urology 2004; 64(4): 698-702.

[237] Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. Urology 2007; 69(1): 91-96.

hypertrophen Gewebes zur Normalisierung und Erweiterung der prostatischen Urethra, während bei TUMT eine nach 12 Wochen absorbierte haemorrhagische Nekrose die Obstruktion aufhebt.[238]

- Ein weiterer vom IQWIG angeführter und aufgrund der niedrigeren Evidenzstufe II vom IQWIG ausgeschlossener CCT von *Hansen et al.* untersuchte zwar die beiden Verfahren TUMT und TURP, primäres Ziel der Publikation war jedoch nicht Bewertung der Effektivität dieser Behandlungsmethoden, sondern vielmehr die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit eines *„Home flow test" (HFT)*. Dazu erfolgte neben dem HFT die Messung von Symptomatik und Harnflussrate. So liefert diese Arbeit keine weiteren Erkenntnisse in der Nutzenbewertung von TUMT und TURP, was den Ausschluss der Studie an dieser Stelle inhaltlich begründet.[239]
- In der vergleichenden Studie von *Arai et al.* kommen die Autoren anhand von 89 Patienten mit BPH und einem Follow-Up-Zeitraum von 3 Monaten zu dem Schluss, dass beide Verfahren (TUMT und TURP) zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität führen, wobei keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Libido und erektile Funktion festzustellen sind. Gleichwohl können in beiden Behandlungsgruppen Ejakulationsstörungen nach der Behandlung auftreten, die vor der Behandlung im Beratungsgespräch mit dem Patienten antizipiert werden sollten. Ejakulationsstörungen treten allerdings mit 48.6% häufiger bei TURP- als mit 28.1% bei TUMT-Patienten auf.[240]

TUMT vs. Scheinbehandlung

Im Vergleich zu Scheinbehandlung wurden vom IQWiG sieben RCTs bewertet (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung). In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik konnte eine Metaanalyse durchgeführt werden (Evidenzstufe Ia). Hierbei zeigten sich nach 3 und 6 Monaten signifikante Vorteile nach Anwendung der TUMT. In Bezug auf die Lebensqualität fand sich in einer Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für TUMT nach 3 und 6 Monaten. Da beide Interventionen stets ambulant durchgeführt wurden, stellt die Krankenhausverweildauer kein praktikables Vergleichskriterium dar. Zur Katheterverweildauer ließen sich den Studien jedoch mehrheitlich keine belastbaren Daten entnehmen. Zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnten ebenfalls keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht: Nach 3 und 6 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für TUMT.

Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus der metaanalytischen Auswertung der vorliegenden Studien muss eine weitere differenzierte Darstellung der Ergebnisse hier nicht erfolgen.

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – Studie (CCT) werden nachfolgend orientierend dargestellt, aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus den vorliegenden RCTs erscheinen diese jedoch eher nachrangig für die Nutzenbewertung:

- Eine nicht-randomisierte, aber kontrollierte, klinische Studie mit 40 Patienten von *Mulvin et al.*[241] zeigte, dass beide Behandlungsgruppen – TUMT und Scheinbehandlung – eine sig-

[238] Tazaki H, Deguchi N, Baba S, Imai Y, Nakashima J. Magnetic resonance imaging following microwave thermotherapy, laser ablation and transurethral resection in patients with BPH. Urologe A 1995; 34(2): 105-109.

[239] Hansen MV, Zdanowski A. The use of a simple home flow test as a quality indicator for male patients treated for lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction. Eur Urol 1997; 32(1): 34-38.

[240] Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. J Urol 2000; 164(4): 1206-1211.

[241] Mulvin D, Creagh T, Kelly D, Smith J, Quinlan D, Fitzpatrick J. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral catheter therapy for benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1994; 26(1): 6-9.

nifikante Symptomverbesserung hervorbringen. Eine Überlegenheit von TUMT war nicht erkennbar.

TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten

Zum Vergleich TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten wurde vom IQWiG eine Studie (RCT) in die Nutzenbewertung einbezogen. Aufgrund der vom IQWiG konstatierten Mängel der Studie konnte in Bezug auf die festgelegten Zielgrößen kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen gefunden werden. Aus den Ergebnissen lasse sich lediglich ein Hinweis bezüglich irritativer Symptomatik zugunsten der TUMT entnehmen. Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Nawrocki et al.* verglichen in ihrem RCT an 120 symptomatischen BPH-Patienten u.a. die TUMT-Behandlung mit einer Gruppe ohne Behandlung. Sechs Monate nach dem Eingriff konnte eine Verbesserung der Symptomatik in der TUMT-Gruppe, aber keine Veränderung in der Gruppe ohne Behandlung festgestellt werden. Den Autoren zufolge erwies sich dieser Unterschied als statistisch und klinisch relevant. Bei den objektiven Zielgrößen wie maximale Harnflussrate, Restharnvolumen, minimaler urethraler Öffnungsdruck und maximaler Detrusordruck konnten die Autoren keine Unterschiede feststellen.[242]

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT) werden insbesondere aufgrund der vom IQWiG konstatierten Mängel des bewerteten RCTs nachfolgend orientierend dargestellt

- In einer weiteren Studie von *Witjes et al.* – einem CCT mit 574 Patienten – kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die symptomatische Verbesserung in kurzen Zeiträumen über 6 Monate nicht mit urodynamischen Veränderungen einhergeht. Ein exakter Vergleich zwischen den Gruppen solle aufgrund der selektierten, nicht-randomisierten Zuteilung eher RCT vorbehalten bleiben.[243]

TUMT vs. medikamentöse Behandlung

Zum Vergleich der TUMT mit medikamentöser Behandlung (Terazosin) wurde vom IQWiG eine Studie (laut IQWiG ein CCT, die Autoren beschreiben jedoch nachvollziehbar eine Randomisierung) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie wertet das IQWiG aufgrund der konstatierten Mängel lediglich als Hinweise für einen Vorteil der TUMT in Bezug auf die irritativer Symptomatik und Lebensqualität. Für die Katheterisierungsdauer sei ein Vorteil zugunsten der medikamentösen Behandlung immanent. Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Djavan et al.* untersuchten einen randomisierten Vergleich von TUMT (n=51) mit Terazosin (n=52). Die Autoren stellen dar, dass in beiden Vergleichsgruppen eine signifikante Verbesserung hinsichtlich subjektiver Symptomatik, Harnflussrate und Lebensqualität zu verzeichnen ist. Jedoch sei die TUMT der medikamentösen Behandlung sowohl nach 6 als auch nach 18 Monaten in Bezug auf diese klinischen Outcomes überlegen. Die Autoren führen an, dass in beiden Gruppen unerwünschte Wirkungen unregelmäßig auftraten, dann aber klinisch gut handhabbar waren. Trotz des schnelleren Wirkungseintrittes

[242] Nawrocki JD, Bell TJ, Lawrence WT, Ward JP. A randomized controlled trial of transurethral microwave thermotherapy. Br J Urol 1997; 79(3): 389-393.

[243] Witjes WP, Robertson A, Rosier PF, Neal DE, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of noninvasive and minimally invasive treatments in elderly men with lower urinary tract symptoms stratified according to the grade of obstruction. Urology 1997; 50(1): 55-61.

unter Terazosin sehen die Autoren aufgrund der überlegenen Langzeitergebnisse Vorteile der TUMT.[244,245]

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT) werden nachfolgend orientierend dargestellt

- *Witjes et al.* stellen in einem Vergleich zwischen TUMT und medikamentöser Behandlung (Terazosin) dar, dass die symptomatische Verbesserung in kurzen Zeiträumen über 6 Monate nicht mit urodynamischen Veränderungen gekoppelt ist. Ein exakter Vergleich zwischen den Gruppen solle jedoch aufgrund der selektierten, nicht-randomisierten Zuteilung ihrer Meinung nach eher RCTs vorbehalten bleiben. [246]

TUMT vs. TUNA und HIFU

Eine vorliegende 3-armige vergleichende Studie (CCT) wurde vom IQWiG aus methodischen Gründen (kein RCT vorhanden, mangelnde Berücksichtigung prognostischer Faktoren) nicht bewertet. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Ohigashi et al.* berichten, dass in allen Gruppen mit insgesamt 103 Patienten (TUMT: n=34, TUNA: n=29; HIFU n=40) eine signifikante Besserung der Symptomatik innerhalb von zwei Jahren zu verzeichnen war, gleichwohl kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde. Auch in Bezug auf Zweitbehandlungen unterschieden sich die drei Vergleichsgruppen nicht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die drei Vergleichsgruppen weder in Bezug auf die Wirksamkeit noch auf die Dauer der Effekte statistische Unterschiede erzeugen. Symptomatik und Harnflussrate als Baseline-Maße seien dabei wichtige unabhängige Prädiktoren für die Langzeiteffekte in allen drei Behandlungsmaßnahmen. [247]

TUMT vs. ILK

Zum Vergleich TUMT vs. ILK wurde vom IQWiG eine randomisierte Studie (RCT) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Laut IQWiG liegt für die Symptomatik und die Lebensqualität kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor, dies wird u.a. mit der kleinen Fallzahl des RCT begründet. Aufgrund des überwiegend ambulanten Settings unter TUMT ergebe sich hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ein Vorteil zugunsten der TUMT. Die Katheterisierungsdauer sei als Kategorie in diesem Vergleich nicht sinnvoll bewertbar, bezüglich der unerwünschten Ereignisse lasse sich kein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten einer der Behandlungen ableiten. Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Norby et al.* untersuchten 94 Patienten mit BPS. Nach sechs Monaten Follow-Up zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptome und der max. Harnflussrate in der ILK-

[244] Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, Ghawidel K, Marberger M. Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1999; 161(1): 139-143.

[245] Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, Fakhari M, Waldert M et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. Urology 2001; 57(1): 66-70.

[246] Witjes WP, Robertson A, Rosier PF, Neal DE, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of noninvasive and minimally invasive treatments in elderly men with lower urinary tract symptoms stratified according to the grade of obstruction. Urology 1997; 50(1): 55-61.

[247] Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. Int J Urol 2007; 14(4): 326-330.

als auch in der TUMT-Gruppe, wobei die max. Harnflussrate in der ILK-Gruppe höher ausfiel. Ob Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant waren, wurde allerdings nicht überprüft. Während Harnweginfektionen nach ILK häufiger auftraten, kam eine erneute Behandlung wegen BPS nach Durchführung der Interventionen nur in der TUMT-Gruppe vor. Die Gesamtzahl an Komplikationen war in der ILK-Gruppe mit 35% geringer als in der TUMT-Gruppe mit 54%. Insgesamt bewerten die Autoren beide Verfahren als sinnvolle Behandlungsalternativen zur TURP. TUMT und ILK hätten ein geringeres Risiko für schwere Blutungen. Für beiden Verfahren sei die schwere Nebenwirkung eines TUR-Syndroms auszuschließen. Außerdem sei die TUMT ein schonendes Verfahren, für das nur Lokalanästhesie vorgehalten werden bräuchte. So sei die Anwendung der beiden Behandlungen (TUMT und ILK) als alternatives Verfahren individuell abzuwägen.[248]

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT, Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) werden nachfolgend orientierend dargestellt

- *Arai et al.* kommen anhand der Behandlungsergebnisse von 76 Patienten mit BPS und einem Follow-Up von 3 Monaten zu dem Schluss, dass beide Verfahren (TUMT und ILK) zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität führen, wobei keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Libido und erektile Funktion festzustellen seien. Gleichwohl könnten in beiden Behandlungsgruppen Ejakulationsstörungen nach der Behandlung auftreten, die vor der Behandlung im Beratungsgespräch mit dem Patienten antizipiert werden sollten. Ejakulationsstörungen seien allerdings mit 28.1% häufiger nach TUMT (ILK: 21.6%).[249]

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) konnten keine relevanten weiteren Primärstudien identifiziert werden.

Evidenzsynthesen [250]

- Der HTA-Bericht der *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)* zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie aus den USA unterscheidet zwischen TUMT-Verfahren mit und ohne Kühlvorrichtung während der Behandlung. Demnach verbessern TUMT-Behandlungen mit Kühlung die Symptomatik und physiologischen Messwerte in einem Zeitraum von 12 Monaten nach Behandlung. Dabei sei die TUMT allerdings der TURP unterlegen. Die retrograde Ejakulation hingegen komme jedoch seltener bei TUMT als TURP vor, während eine erneute Behandlung häufiger bei TUMT als TURP erforderlich sei. Demgegenüber zeige die TUMT ohne Kühlung zwar auch eine Verbesserung der Symptomatik und Urodynamik, die sogar teilweise den TURP-Befunden gleich komme, sei aber mit verschiedenen Nebenwirkungen assoziiert.[251]

[248] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862.

[249] Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. J Urol 2000; 164(4): 1206-1211.

[250] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[251] Agency for Health Research and Quality. Treatments for benign prostatic hyperplasia. Rockville, Maryland: Technology Assessment Program 2004.

- Ein kanadischer HTA-Bericht des *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* kommt zu dem Schluss, dass die TURP-Behandlung innerhalb von drei Jahren eine größere Effektivität hinsichtlich der Symptomverbesserung zeige als das TUMT-Verfahren. Darüber hinaus gehe die TUMT mit längerer Katheterisierungsdauer als die TURP einher, wobei Angaben zur Signifikanztestung fehlen. Demgegenüber berge das TURP-Verfahren mit 0.5% das Risiko eines TUR-Syndroms, was bei TUMT nicht vorkomme. Die Rate von Bluttransfusionen belaufe sich bei TURP auf bis zu 8.3%, während bei TUMT Bluttransfusionen nicht erforderlich seien. Die Krankenhausverweildauer bei TURP liege bei zwei bis fünf Tagen, während für die TUMT im ambulanten Setting nur ein halber bis maximal ein Tag zu veranschlagen sei.[252]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Im Vergleich von TUMT und TURP (6 RCTs, 549 Patienten) zeigte sich die TUMT im Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und Beeinflussung der maximalen Harnflussrate weniger effektiv, während die Krankenhausverweildauer nach TUMT kürzer sei. Wenn auch präzise Effektschätzungen nicht möglich seien, so weise die TUMT konsistent geringere Komplikationsraten und weniger schwere Nebenwirkungen auf. Zum Vergleich von TUMT und Scheinbehandlung *(„Sham")* wurden 1209 Patienten aus 11 RCTs von moderater und schlechter Qualität eingeschlossen. Die Daten zeigen demnach eine Reduktion der Symptomatik und die Steigerung der Harnflussrate drei Monate nach der TUMT-Behandlung. Die Re-Operationsraten seien unter TUMT geringer als unter Sham, während die Gefahr von Harnverhalt unter TUMT höher sei. Auch hier waren präzise Effektschätzungen bzgl. Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz zur Unterscheidung der beiden Verfahren nicht möglich.[253]
- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die TUMT nicht untersucht.[254]

Leitlinienempfehlungen

- Die Leitlinie der *American Urological Association (AUA)* zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie sieht in der TUMT eine akzeptable, weniger kostenintensive, innerhalb kürzerer Zeit zu positiven Ergebnissen führende und mit weniger Nebenwirkungen behaftete Behandlungsalternative zur transurethralen Resektion der Prostata. Der Einsatz der TUMT hängt demnach von dem Ausprägungsgrad der Symptome, der Schwere möglicher Komplikationen und den Patientenpräferenzen ab.[255]
- Eine ähnliche Empfehlung enthält die Leitlinie der *European Association of Urology (EAU)*: Demnach sei die TUMT eine akzeptable Alternative zur TURP und für diejenigen Patienten, welche eine chirurgische Intervention vermeiden wollen und auf die medikamentöse Behandlung nicht mehr ansprechen. Die Hoch-Energie-TUMT führe zu signifikanten subjektiven als auch objektiven Verbesserungen, die eine nachhaltige Langzeitwirkung aufweisen. Dabei sei allerdings die Notwendigkeit der Katheterisierung als Neben-

[252] The Medical Advisory Secretariat/ Ministry of Health and Long-Term Care. Energy Delivery

Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Toronto, Ontario: Health Technology Policy Assessment 2006.

[253] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[254] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

[255] The American Urological Association: BPH – Guideline on the management of benign prostate hyperplasia (BPH). 2003.

wirkung zu antizipieren. Die Hoch-Energie-TUMT zeige im Vergleich mit der Niedrig-Energie-TUMT bessere objektive Ergebnisse aber auch stärkere Nebenwirkungen.[256]

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird bezüglich der Anwendung der TUMT folgende Aussage getroffen:

  "*Die HE-TUMT kann bei symptomatischen Patienten mit moderater Obstruktion eingesetzt werden. Die HE-TUMT kann als therapeutische Alternative zur TURP in Betracht gezogen werden, wenn eine moderate BPO nur eine begrenzte Ablation von Gewebe erfordert oder die höhere Morbidität einer TURP für den Patienten nicht zumutbar oder akzeptabel erscheint. Bei "Hochrisiko-Patienten" mit Harnverhalt kann die HE-TUMT als Alternative zur TURP eingesetzt werden ("Evidenz"stufe 1b, Empfehlungsgrad A).*"[257]

- Der S2-Leitlinie zur Harninkontinenz der *AWMF* zufolge ist bei einer obstruktiven Genese der Überlaufinkontinenz die operative Beseitigung des subvesikalen Abflusshindernisses das primäre Ziel. Die häufigste Ursache einer subvesikalen Obstruktion ist die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und das Prostatakarzinom des Mannes. Standardverfahren der operativen Therapie einer BPH ist demnach die transurethrale Elektroresektion der Prostata (TURP) und die offen operative Adenomenukleation. Eine operative Intervention ist darüber hinaus durch Laserverfahren, fokussierten Ultraschall (HIFU), Thermotherapie als transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT) oder transurethrale Nadelablation (TUNA) möglich. Als Palliativmaßnahme erlaubt die Platzierung von intraprostatischen Stents eine Spontanmiktion ohne Katheterableitung. Bei dem narkosefreien Therapieverfahren TUMT wird über eine Erwärmung des Prostatagewebes ein Effekt erzielt. Eine Verbesserung der Obstruktion ist der Leitlinie zufolge nur durch die sog. Hoch-Energie-TUMT, bei der intraprostatische Temperaturen von bis zu 70°C erzielt werden, möglich. Die Vorteile des fehlenden Blutungsrisikos werden mit einer verzögert einsetzenden Wirkung erkauft. Eine prospektive, randomisierte Untersuchung über 12 Monate kommt zu dem Schluss, dass die Mikrowellentherapie im Vergleich zur TURP mit einer Responderrate von 82% bzw. 86% (IPSS < 7 und max. Harnflussrate > 15ml/sec oder eine 50%ige Verbesserung) gleich wirksam ist. Untersuchungen an geriatrischen Patienten und Langzeitergebnisse liegen nicht vor, so dass eine abschließende Beurteilung des Verfahrens noch nicht möglich ist. Dieser Aussagen werden auf Evidenzgrad IIb mit Empfehlungsklasse B getroffen.[258]

Zusammenfassende Bewertung

TUMT				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
17	8	0	3	4

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass die TUMT hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate der Standardtherapie signifikant unterlegen ist. Die TUMT führt im Vergleich zu Standard aufgrund der ambulanten Durch-

[256] De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC, Oelke, M: Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology. 2009

[257] Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Leitlinie Therapie des Benignen Prostatasysndroms (BPS). 2003. Internet (Zugriff September 2009): http://www.awmf-online.de/

[258] Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Leitlinie Harninkontinenz. 2005. Internet (Zugriff September 2009): http://www.awmf-online.de/

führbarkeit zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Die Katheterverweildauer ist nach TUMT länger als nach Standard. Es liegen Hinweise vor, dass Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach TUMT seltener auftreten. Irritative Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfekte und Rekatheterisierungen treten hingegen häufiger als nach Standard auf. Die TUMT kann im Gegensatz zu Standard in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (drei CCTs der Evidenzstufe IIb) ergeben sich keine wesentlich ergänzenden Aspekte für die Nutzenbewertung im Vergleich zu Standard.
- In den vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) finden sich bezüglich des Vergleichs von TUMT und Standard weitgehend gleichlautende Einschätzungen.
- Im Vergleich zur Scheinbehandlung *(„Sham")* kann der Nutzen der TUMT in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik, der Lebensqualität und der max. Harnflussrate auf Basis von sieben RCTs und einem CCT als belegt angenommen werden.
- Im Vergleich zur Nichtbehandlung *(„Watchful waiting")* finden sich auf Basis von einem RCT und einem CCT Hinweise auf einen Nutzen der TUMT in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik.
- Im Vergleich zur medikamentösen Behandlung zeigen sich auf Basis von einem RCT und einem CCT lediglich Hinweise für einen Vorteil der TUMT in Bezug auf die irritative Symptomatik und Lebensqualität.
- Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich keine abschließenden, belastbaren Aussagen zum Vergleich von TUMT versus ILK, TUNA und HIFU treffen.

B-3.10 Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)

B-3.10.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG-Abschlussbericht, S. 426

Zur Untersuchung der TUNA wurden 4 Studien identifiziert, die zur Kontrolle die TURP, die ILK und die TEAP einsetzten.

Zum Vergleich der TUNA vs. TURP gingen 4 Studien in die Nutzenbewertung ein. Im Hinblick auf die Symptomatik lässt sich weder ein Beleg für einen Vorteil noch für eine irrelevante Unterlegenheit der TUNA gegenüber der Standardbehandlung ableiten. Bezüglich der Lebensqualität ist ein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen nicht belegt. Angaben zur Katheterisierungsdauer lagen nicht vor. Im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer zeigt sich ein Vorteil zugunsten der TUNA. Insgesamt traten nach der Standardbehandlung mehr UEs auf als nach TUNA. Hinsichtlich der Ejakulationsdysfunktionen und Strikturen (nicht schwerwiegendes UE) sowie Erektionsstörungen (UE unklarer Klassifizierung) und behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) liegen Hinweise auf ein häufigeres Auftreten nach einer TURP vor. Reinterventionen (schwerwiegende UE) waren hingegen häufiger nach TUNA notwendig.

Nur 1 Studie verglich die TUNA mit der ILK und der TEAP. Daten zur Katheterisierungsdauer wurden nicht dokumentiert. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor.

Insgesamt liegt für TUNA im Vergleich zur Standardbehandlung ein Vorteil hinsichtlich der Krankenhausverweildauer vor. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren TUNA konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.10.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In der nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger im Bewertungsverfahren gemäß § 135 SGB V am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahme des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie* wird die TUNA thematisiert:

- Die TUNA erreiche laut *AK BPH der DGU* eine signifikante Besserung der Symptomatik, der Lebensqualität und des maximalen Harnflusses. Sowohl die Besserung der subjektiven, als auch der objektiven Parameter sei in den Studien weniger stark ausgeprägt als bei der TURP, meist mit statistisch signifikantem Unterschied. Das Verfahren eigne sich besonders für Patienten mit mäßiger oder ausgeprägter BPS-bedingter Symptomatik und geringgradiger Obstruktion. Wegen der geringen Nebenwirkungen und Risiken sei die TUNA auch bei Patienten mit hohem anästhesiologischem Risiko möglich.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode erneut durch den *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie* der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* bewertet:

- In der Stellungnahme des *AK BPH der DGU* wird zunächst ausführlich auf allgemeine Aspekte der Diagnose und Therapie des BPS einschließlich der Indikationsstellung eingegangen. Die TUNA wird als ein sekundär ablatives Verfahren mit moderatem Einfluss auf die BPO bezeichnet. Entsprechend dem IQWiG-Bericht und Rapid Report bestünden keine signifikanten Unterschiede zwischen TUNA und TURP hinsichtlich der Symptomatik und keine statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität. Die entsprechende Literatur wird bis zum Publikationsjahr 2009 aufgeführt und um Arbeiten ergänzt, die sich vornehmlich mit dem Einfluss der TUNA auf urodynamische Parameter beziehen. Die TUNA eigne sich laut Stellungnehmendem besonders bei mäßiger bis ausgeprägter Symptomatik und geringgradiger Obstruktion. Als Vorteile werden die Möglichkeit einer narkosefreien Behandlung und das fehlende Risiko für Blutungen, Erektions- und Ejakulationsstörungen sowie permanente Inkontinenz genannt. Die TUNA könne als Alternative zur TURP in Betracht gezogen werden, wenn nur eine geringe Obstruktion besteht, die nur eine begrenzte Ablation erfordert oder die höhere Morbidität einer TURP nicht zumutbar/akzeptabel erscheint sowie bei Hochrisiko-Patienten. Die TUNA sei regelhaft ambulant durchführbar. In Bezug auf die Wirtschaftlichkeit wird eine Kostenschätzung angegeben und dargelegt, dass die TUNA auch bei Berücksichtigung der höheren Reinterventionsrate bei entsprechender Indikationsstellung als insgesamt kostengünstiger einzustufen sei.

B-3.10.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der Transurethralen Nadelablation (TUNA oder auch RFNA - Radiofrequenznadelablation) werden Nadelelektroden durch die Harnröhre in das Drüsengewebe der Prostata eingebracht und mittels hochfrequentem Strom eine Koagulationsnekrose induziert.

Der Eingriff kann in Lokalanästhesie/Analgosedierung und bei korrekter Indikationsstellung somit potenziell ambulant erfolgen.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

TUNA vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von vier bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der TUNA gegenüber TURP nachweisen. Für den Outcome-Parameter IPSS konnte nur für den Zeitpunkt 3 Monate postoperativ eine Metaanalyse (Evidenzstufe Ia) durchgeführt werden, in der sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. In Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität war in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachzuweisen; eine Metaanalyse war nicht möglich. Bezüglich der Katheterverweildauer lassen sich keine belastbaren Aussagen auf Basis der eingeschlossenen Studien machen, die Krankenhausverweildauer war nach TUNA deutlich kürzer. Ejakulationsdysfunktionen, Strikturen, erektile Dysfunktionen und behandlungsbedürftigen Blutungen traten häufiger unter Standard auf, Reinterventionen häufiger nach TUNA. Die maximale Harnflussrate war in Metaanalysen nach Follow-Up-Zeiträumen von 3-24 Monaten gegenüber allen Follow-Up-Zeiträumen bei TURP-Behandlung signifikant höher. Alle Studien wiesen laut Institut Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf und waren nicht als Äquivalenz- bzw. Nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert.

Durch die Autoren der bewerteten Studien wurden die Ergebnisse, die aus Sicht des IQWiG keine eindeutige Aussage bzgl. Über- oder Unterlegenheit bzw. Gleichwertigkeit der Verfahren zulassen, in Bezug auf den klinischen Kontext bewertet:

- *Kim et al.* verglichen in einem randomisierten Design die Behandlungsergebnisse der TURP, ILK, TUNA und TEAP. Die Autoren folgern, dass die Studienergebnisse für die Sicherheit und Effektivität der untersuchten Verfahren sprechen und diese eine nützliche Alternative zur TURP darstellen können. Die genannten Ergebnisse müssen aufgrund der stark eingeschränkten Berichtsqualität der Studie und weiterer methodischer Mängel jedoch zurückhaltend bewertet werden.
- *Mostafid et al.* stellen fest, dass die TUNA eine Behandlungsoption für Patienten darstellen kann, bei denen eine Verbesserung der Symptomatik und nicht die Verbesserung objektiver Parameter (PdetQmax, Qmax, Restharnvolumen) im Vordergrund steht.[259] Die Ergebnisse derselben Studie nach 2 Jahren wurden durch *Hindley et al.* vorgestellt. Die Autoren bestätigen die Stabilität der Symptomverbesserung und vermuten, dass die Wirkung der TUNA weniger auf einer Reduktion der Obstruktion, sondern mehr auf einer nervalen Modulation beruht.[260]
- *Cimentepe* et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen TUNA und TURP hinsichtlich der Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität finden. In der TUNA-Gruppe wurden keine Komplikationen angegeben, während in der TURP-Gruppe 48.5% retrograde Ejakulationen, 12.1% erektile Dysfunktion, 6% Harnröhrenstrikturen und in einem Fall Harninkontinenz berichtet wurden. Wegen des vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils der TUNA im Vergleich zur TURP sehen die Autoren eine Indikation für die TUNA gerade bei jüngeren Patienten mit dem Wunsch nach Erhaltung der Sexualfunktion (d.h. v.a. Vermeidung einer retrograden Ejakulation).[261]

[259] Mostafid AH, Harrison NW, Thomas PJ, Fletcher MS. A prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy versus transurethral resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia.BJU 1997; 80: 116-122

[260] Hindley RG, Mostafid AH, Brierly RD, Harrison NW, Thomas PJ, Fletcher MS. The 2-year symptomatic and urodynamic results of a prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy vs transurethral resection of the prostate. BJU Int 2001; 88: 217-220

[261] Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. 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. 2003 Mar;17(2):103-7.

- *Bruskewitz et al., Roehrborn et al. und Hill et al.* stellen die Ergebnisse eines RCTs (TUNA vs. TURP) mit einem maximalen Follow-Up von 5 Jahren *(Hill et al.)* dar. Hierbei stellen sie heraus, dass bei vergleichbaren und insgesamt bis 5 Jahre stabilen subjektiven Behandlungsergebnissen die TURP die objektiven Outcomeparameter in einem größerem Maße positiv beeinflusst, in Bezug auf die TUNA wird das günstigere Nebenwirkungsprofil und hierbei v.a. die Vermeidung einer retrograden Ejakulation geschildert. Die Re-Operationsrate der TUNA wird in dieser Studie mit 14% nach 5 Jahren angegeben.[262] [263] [264]

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studien (RCTs) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

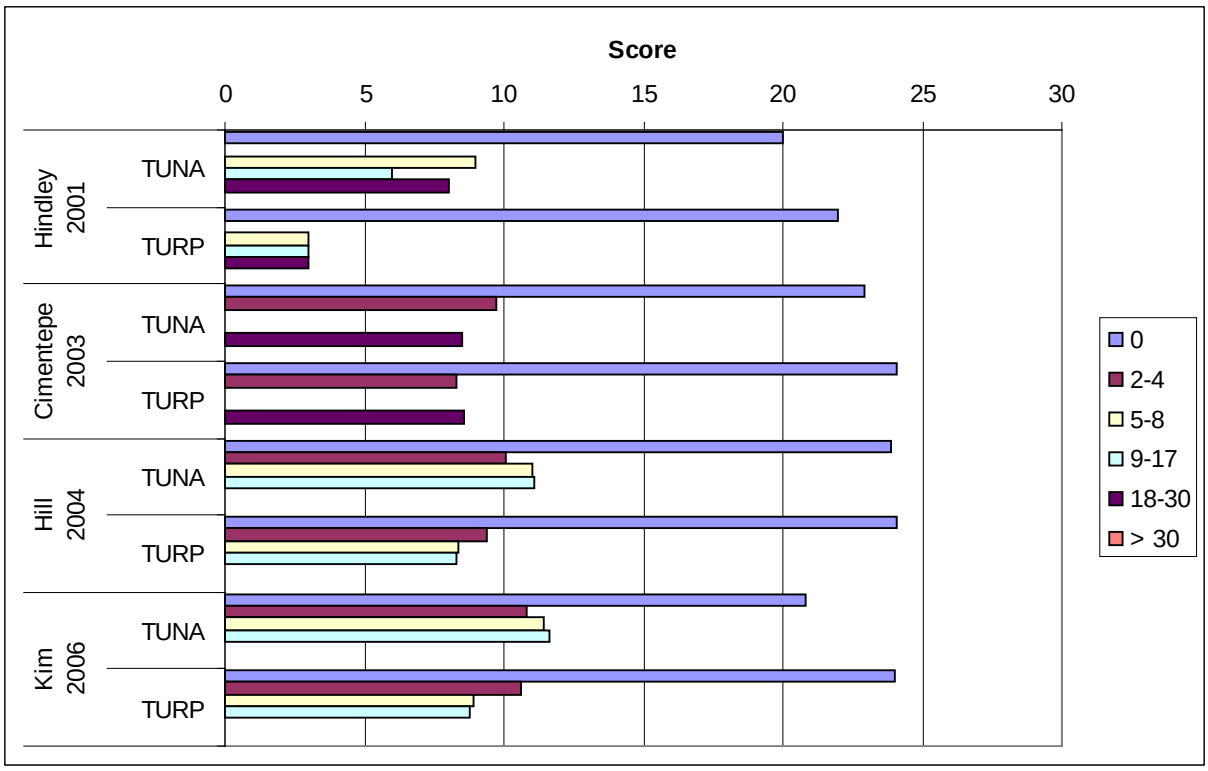

Abbildung 11: TUNA - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Bei Vorliegen von vier RCTs, welche in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es zunächst prinzipiell nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem niedrigeren Evidenzniveau

[262] Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Oesterling JE. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1998 May;159(5):1588-93;

[263] Roehrborn CG, Burkhard FC, Bruskewitz RC, Issa MM, Perez-Marrero R, Naslund MJ, Shumaker BP. The effects of transurethral needle ablation and resection of the prostate on pressure flow urodynamic parameters: analysis of the United States randomized study. J Urol. 1999 Jul;162(1):92-7.

[264] Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. 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. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2336-40.

(CCT) heranzuziehen. Aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der für die Bewertung des Verfahrens TUNA betrachteten RCTs wäre eine Darstellung der Ergebnisse der relevanten CCTs im Bericht jedoch wünschenswert gewesen. Die Ergebnisse der vom IQWiG identifizierten CCTs (Evidenzstufe IIb) werden daher ergänzend dargestellt:

- *Schatzl et. al. (1997 und 2000)* berichten über einen nicht-randomisierten Vergleich der TURP (28 Patienten) mit HIFU (n=20), VLAP (n=15), TUNA (n=15) und TUEVP (n=17) bei Patienten mit urodynamisch gesicherter Obstruktion und stellen die postoperative Morbidität und die Ergebnisse nach 2 Jahren dar. Nach 6, 12 und 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptomatik in den 5 Armen. Sechs Wochen nach Durchführung der Behandlung konnte nach TURP und TUEVP die größte Veränderung in Bezug auf den Symptomscore IPSS und die maximale Harnflussrate erreicht werden. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse konnten nach sechs Wochen nicht dargestellt werden. Nach 2 Jahren kam es in der TURP-Gruppe zu einer Verbesserung des IPSS Symptomscores um 13.9 Punkte (Median). Die alternativen Verfahren führten zu einer medianen Verbesserung um 7.0 Punkte (HIFU), 12.9 (VLAP), 9.8 (TUNA) und 12.7 (TUEVP). In den Gruppen kam es zu einer unterschiedlichen Rate an Reinterventionen, diese waren jedoch in der TURP-Gruppe am niedrigsten (4%), während dies bei 15% nach HIFU, 26.7% nach VLAP, 20% nach TUNA und 23.5% nach TUEVP notwendig wurde. Die Autoren thematisieren dies kritisch und stellen die weiterhin besondere Stellung der TURP heraus.[265] [266]
- *Minardi et al.* verglichen 2004 in einem nicht-randomisierten Design an 212 Patienten die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90, TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Es wird dargestellt, dass die TURP im Vergleich zu den genannten Methoden den größten therapeutischen Einfluss auf die objektiven Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Die Spannbreite der Ergebnisse in Bezug auf IPSS und Lebensqualität wird dargestellt, wobei alle Verfahren nach 6 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung führten. Bei ILK und WIT werden diese auch nach 24 Monaten noch als veränderungsstabil beschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass die TURP weiterhin als Goldstandard zu gelten hat. In Anbetracht der wirksamen und gut verträglichen Alternativen sollte jedoch eine Entscheidung unter Einbeziehung der Symptomatik, der Indikationen und Kontraindikationen und des Allgemeinzustandes des Patienten erfolgen.[267]

In den genannten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der TUNA zu Verbesserungen der subjektiven und objektiven Outcomeparameter führt, diese Effekte jedoch meist geringer als nach TURP ausfallen. Weiterhin lassen sich Hinweise zur Indikationsstellung dieses Verfahrens finden (V.a. Wunsch nach Erhalt der antegraden Ejakulation, Möglichkeit einer ggf. auch ambulanten Behandlung in Lokalanästhesie - ggf. in Kombination mit einer Analgosedierung).

Der *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie* der *DGU* hat nach Veröffentlichung des Beratungsthemas im Jahr 2001 und 2010 ausführlich zur Methode TUNA Stellung genommen. In der Stellungnahme werden diverse Phase II und III Studien genannt und ein Überblick über die wissenschaftliche Literatur bis 2009 gegeben. Hierbei liegen Daten für den Einfluss der Behandlung auf die Symptomatik (Symptomscore IPSS) und die maximale Harnflussrate dar-

[265] Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. J Urol. 1997 Jul;158(1):105-10;

[266] Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. Eur Urol. 2000 Jun;37(6):695-701.

[267] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004 Mar;76(1):11-8.

gestellt. Aufgrund dieser Daten kann die *Wirksamkeit* und sichere Durchführbarkeit der Methode TUNA als gegeben angesehen werden.

Aus der aktuellen Leitlinie der *EAU* (s.u.) ergaben sich Hinweise auf eine weitere Studie:

- *Zlotta et al.* veröffentlichten 2003 die Ergebnisse einer Multicenterstudie ohne kontrolliertes Design, in der 188 konsekutiv behandelte Patienten maximal 5 Jahre nach TUNA untersucht wurden. Es zeigten sich im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen des IPSS-Scores, der max. Harnflussrate und des Restharnvolumens. Von den behandelten Patienten war bei 23.3% eine zusätzliche Behandlung notwendig, davon bei 11.1% eine Reintervention durch TURP. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe kann diese Arbeit lediglich zusätzliche Hinweise bzgl. der Langzeitergebnisse und die Reinterventionsrate liefern.[268]

TUNA vs. ILK, TUMT, HIFU, TEAP

Vom IQWiG wurden Vergleiche zwischen TUNA und ILK, TUMT, HIFU und TEAP identifiziert. Dabei fanden die Vergleiche zwischen TUNA und TUMT bzw. HIFU aufgrund des Studiendesigns keine Beachtung.

- Der Vergleich von TUNA (n=110), ILK (n=89) und TEAP (n=94) beruhte auf den Daten eines RCTs *(Kim et al.)*, wobei vom IQWiG gröbste Mängel festgestellt wurden. *TUNA vs ILK:* Im Hinblick auf den IPSS konnte zu allen Zeitpunkten nach den Behandlungen ein numerischer Unterschied zugunsten der ILK beobachtet werden. Bei Betrachtung der maximalen Harnflussrate zeigte sich laut Institut zu allen Zeitpunkten ein numerischer Unterschied zugunsten der ILK, der im Zeitverlauf größer wurde. Die Untersuchung der Lebensqualität zeigte keine Unterschiede zugunsten einer der beiden Behandlungen. Eine Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf die Outcomeparameter sollte aufgrund der geschilderten methodischen Schwächen zurückhaltend erfolgen. *TUNA vs. TEAP:* Im Hinblick auf den IPSS konnte zu allen Zeitpunkten ein numerischer Vorteil zugunsten der TEAP beobachtet werden. Bezüglich der maximalen Harnflussrate zeigte sich zu allen Zeitpunkten ein numerischer Unterschied zugunsten der TUNA. In Bezug auf die Lebensqualität zeigte sich erst nach 12 Monaten ein numerischer Gruppenunterschied, der zugunsten der TEAP ausfiel. Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer zeigte sich kein Gruppenunterschied. Aufgrund der dargestellten Mängel der Studie können zu den genannten Outcomeparameter keine validen Aussagen getroffen werden.[269]
- In einer vom IQWiG nicht berücksichtigten Arbeit berichten *Ohigashi et al. 2007* von einem 3-armigen kontrollierten Vergleich zwischen TUMT (n=34 Patienten), TUNA (n=29) und HIFU (n=40) mit einem maximalen Follow-Up von bis zu 2 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Outcomeparameter und die Reinterventionsrate wurden nicht festgestellt.[270]

[268] Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. Eur Urol. 2003 Jul;44(1):89-93.

[269] Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH. Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2006; 47(1): 13-19.

[270] Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. Int J Urol. 2007 Apr;14(4):326-30.

TUNA vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) konnten keine relevanten weiteren Primärstudien identifiziert werden.

***Evidenzsynthesen*[271]**

- Die HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* bewertete das Verfahren TUNA im Jahr 2006 auf Grundlage eines RCTs mit einem maximalen Follow-Up von 5 Jahren. Es wird berichtet, dass sich in Hinblick auf die Verbesserung des Symptomscores sowie die Reinterventionsrate ein signifikanter Vorteil nach TURP zeigt. Als Vorteil der TUNA wird dargestellt, dass das Auftreten eines TURP-Syndromes und die Notwendigkeit einer Bluttransfusion bei der TUNA bisher noch nicht beschrieben wurden. Zudem sei eine ambulante Durchführung des Verfahrens möglich.[272]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die TUNA im Jahr 2004 auf der Grundlage von 2 RCTs und 2 CCTs und stellt fest, dass TUNA im Vergleich zur TURP die subjektiven und objektiven Outcomeparameter nur in einem geringeren Maße beeinflusst, jedoch vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität erzielt.[273]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Auf der Basis der Daten von 4 randomisiert-kontrollierten Studien und 450 eingeschlossenen Patienten stellt das Institut fest, dass die TUNA zu einer signifikant geringeren Symptomverbesserung nach 6, 12, 24, und 36 Monaten im Vergleich zur TURP führte, wobei dieser Effekt nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar war (allerdings standen hier nur 33% der Patienten für das entsprechenden Follow-Up zur Verfügung). Die maximale Harnflussrate war 3 und 12 Monate nach TURP höher, im Anschluss war diese Differenz nicht mehr nachweisbar (mit den o.g. Einschränkungen bzgl. des Loss-to-Follow-Up). Hinsichtlich der Lebensqualität fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Nach Anwendung der TUNA kam es signifikant seltener zu Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz, in Bezug auf Harnwegsinfekte und Harnretention ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber TURP nachweisen. Zur Krankenhausverweildauer kann aufgrund nicht gleichgerichteter Ergebnisse keine suffiziente Aussage getroffen werden, bei der Rate der Reinterventionen zeigte sich ein Vorteil für die TURP.[274]
- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die TUNA nicht untersucht.[275]

[271] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[272] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[273] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[274] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[275] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

- Die französische HTA-Institution *Haute Autorité de Santé (HAS)* bewertete die TUNA 2006 in einem Bericht und kam u.a. aufgrund des günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses und der niedrigen Inzidenz iatrogener Ereignisse (Komplikationen) für die Indikation „Symptomatische BPH bei Patienten nach erfolgloser medikamentöser Therapie“ zu einem positiven Gesamtfazit der TUNA und empfiehlt eine positive leistungsrechtliche Bewertung.[276]
- *Bouza et al.* berichten in einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse mit Erfassung von 35 Studien (9 vergleichende und 26 nicht-vergleichende), dass TUNA sowohl subjektive als auch objektive Parameter des BPS signifikant verbessert, den Effekt einer TURP jedoch nicht erreicht. Die Nachbehandlungsrate ist im Langzeitverlauf höher als nach TURP. Andererseits zeigt die TUNA im Vergleich zur TURP eine geringere Komplikationsrate in Bezug auf fast alle unerwünschten Ereignisse (Blutungen, Inkontinenz, Beeinträchtigung der Sexualfunktion). Nur beim Auftreten passagerer Harnverhalte und einer postoperativen Dysurie war die TURP im Vorteil. Die Methodik dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Einbeziehung nicht vergleichender Studien ist weniger stringent als die der vorgenannten Institutionen und Autoren.[277]
- *Boyle et al.* führten eine Meta-Analyse unter Einschluss von 2 randomisierten, 2 nichtrandomisierten Vergleichsstudien und 10 TUNA *Single-arm* Studien mit mehr als 1200 Patienten durch. Laut Autoren zeigte sich eine Verbesserung auch schwerer Symptome (IPSS >20) sowie der max. Harnflussrate nach einem Jahr. Nach 5 Jahre ließ sich weiterhin eine Verbesserung dieser Outcomeparameter nachweisen. Insgesamt war die Differenz der Symptomverbesserung nach TUNA nur geringfügig geringer als nach TURP. Die Methodik dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Einbeziehung nicht vergleichender Studien ist weniger stringent als die der vorgenannten Institutionen und Autoren.[278]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der TUNA folgende Einschätzung gegeben:

  „Die TUNA ist ein sekundär ablatives Verfahren mit moderatem Einfluss auf die BPO. Die TUNA kann als therapeutische Alternative zur TURP in Betracht gezogen werden, wenn eine geringe BPO nur eine begrenzte Ablation von Gewebe erfordert oder die höhere Morbidität einer TURP für den Patienten nicht zumutbar oder akzeptabel erscheint. Bei "Hochrisiko-Patienten" mit Harnverhalt kann die TUNA als Alternative zur TURP eingesetzt werden ("Evidenz"stufe 1a, Empfehlungsgrad A).“ [279]
- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* hat in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[280] die Einschätzung abgegeben, dass TUNA eine einfache und sichere Methode ist, die unter Lokalanästhesie durchgeführt werden kann und zu einer Verbesserung der Symptomatik im Bereich von 50-60% und zu einer Zunahme der maximalen Harnflussrate von 50-70%

[276] Haute Autorité de Santé. Traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate par radiofréquence ou microondes http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_tuna-tmtu.pdf

[277] Bouza C, Lopez T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM (2006) Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia BMC Urol 6: 14

[278] Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM (2004) A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia BJU Int 94: 83-88

[279] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[280] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

führt. Es wird eine eingeschränkte Evidenzlage beschrieben, insbesondere was die Langzeitergebnisse betrifft.[281]

- In der Leitlinie[282] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die TUNA als effektives Verfahren für die partielle Therapie der Symptomatik des BPS beschrieben. Die Effektivität der TUNA wird zwischen der medikamentösen Therapie und der TURP eingeordnet und als vergleichbar mit der TUMT angesehen. Als unerwünschte Effekte werden z. T. lang andauernde irritative Symptome und vorübergehende Harnretention beschrieben.[283]

Zusammenfassende Bewertung

TUNA				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
4	3	1	6	3

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Evidenzstufe Ia) kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen TUNA und TURP bestehen. Die Autoren der vom IQWiG bewerteten Arbeiten sprechen der TURP teils einen ausgeprägteren Effekt auf die Symptomreduktion zu, sehen für die TUNA jedoch aufgrund des günstigen Risikoprofils eine Indikation bei bestimmten Patientengruppen als gegeben an (insbesondere wird hierbei die Vermeidung einer retrograden Ejakulation nach TUNA genannt). Unterschiedliche Ergebnisse von TUNA und Standard hinsichtlich der Lebensqualität lassen sich aus den Studien – bei eingeschränkter Belastbarkeit der Aussagen – nicht ableiten. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich signifikant bessere Ergebnisse nach TURP. Die Krankenhausverweildauer war nach TUNA kürzer. Es liegen Hinweise auf eine Häufung von Ejakulationsdysfunktionen und Strikturen, erektilen Dysfunktionen und behandlungsbedürftigen Blutungen unter Standard vor. Reinterventionen waren nach TUNA häufiger als nach Standard notwendig.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (drei CCTs der Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) ergeben sich keine wesentlich ergänzenden Aspekte für die Nutzenbewertung der TUNA im Vergleich zu Standard.
- Aus den in den Stellungnahmen angeführten Arbeiten lassen sich Hinweise auf die *Wirksamkeit* der TUNA in Bezug auf eine signifikante, postoperative Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter und die sichere Anwendbarkeit des Verfahrens ableiten.
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) stellen mehrheitlich dar, dass die TURP im Vergleich zur TUNA einen ausgeprägteren Einfluss auf die subjektiven und objektiven Outcomeparameter hat. Dagegen wird die ambulante Durchführbarkeit der TUNA und das günstige Nutzen-/Risikoprofil hervorgehoben.

[281] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[282] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[283] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

- Die vom IQWiG bewerteten Vergleiche von TUNA, ILK, TUMT, TEAP und HIFU zeigen keine signifikanten Unterschiede; aufgrund grober Mängel der Studien lassen sich diesbezüglich jedoch abschließend keine belastbaren Aussagen treffen.
- Aussagen zum Vergleich der TUNA zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.11 Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU])

B-3.11.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG Abschlussbericht, S. 427 und 462

Es wurde 1 mehrarmiger CCT identifiziert, in der die HIFU untersucht wurde. Diese Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da beim Vergleich der Gruppen prognostische Faktoren nicht berücksichtigt worden waren.

Für dieses Verfahren konnte letztendlich kein Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie als belegt angesehen werden. Dies hat im Wesentlichen den folgenden Grund: Es lagen keine Studien vor, die in die Nutzenbewertung eingehen konnten.

IQWiG Rapid Report, S. 67

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

B-3.11.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen wird die Methode HIFU nicht thematisiert.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode HIFU ebenfalls nicht benannt oder bewertet.

B-3.11.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der Methode HIFU wird fokussierter, hochfrequenter Ultraschall verwendet, um eine Koagulationsnekrose des Gewebes zu erreichen. Hierbei lassen sich Temperaturen im Gewebe von 80-100°C erreichen. Eine Überwachung der Energieapplikation ist zeitgleich über die transrektal eingeführte Ultraschallsonde möglich. Die Behandlungsdauer beträgt um 60 Minuten, aufgrund der erst sekundär einsetzenden Gewebeablation ist eine längere Katheterverweildauer nötig.

Die Methode kann prinzipiell ambulant in Analgosedierung erbracht werden.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

HIFU vs. Standard

Im Abschlussbericht wurde durch das IQWiG keine Nutzenbewertung vorgenommen, da nur eine prospektive Studie (CCT) identifiziert werden konnte, in der die Methode HIFU in einem der Therapiearme untersucht wurde. Das IQWiG fordert jedoch stets das Vorliegen eines randomisiert-kontrollierten Vergleiches (RCT). Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- In der nicht randomisierten Studie von *Schatzl et al.* wurden die Verfahren TUVP (n=17), VLAP (n=17), TUNA (n=15) und HIFU (n=20) mit der TURP (n=28) verglichen. Die Autoren bezeichnen die Baseline-Charakteristika (Alter, IPSS, max. Harnflussrate und Prostatagröße) als vergleichbar, das IQWiG sah dies nicht als gegeben an und bezog diese Studie daher nicht in die Nutzenbewertung mit ein. Die Autoren schildern in Bezug auf die HIFU, dass nach Anwendung dieser Methode bei 15% der Patienten im Verlauf eine sekundäre TURP notwendig wurde (im Vergleich zu lediglich 4% nach primärer TURP) und dass sich der IPSS postoperativ um 7 Punkte verbesserte (13.9 Punkte nach TURP). Die max. Harnflussrate nahm nach HIFU um 2.5 ml/s nach HIFU (11.5 ml/s nach TURP). Diese Daten sprechen für einen höheren Effekt der TURP in Bezug auf subjektive und objektivierbare Outcomeparameter und werden von den Autoren in Abhängigkeit des Follow-Up Zeitraumes als signifikant bezeichnet. Die Autoren sehen daher weiterhin einen Stellenwert für die TURP und fordern eine weitere Untersuchung von möglichen Subgruppen, die von den weniger invasiven Therapieverfahren profitieren könnten.[284]

In der Update-Recherche konnte vom IQWiG eine chinesische Publikation identifiziert werden, in der HIFU und TURP in einem randomisiert-kontrolliertem Design verglichen wurden (diese Arbeit lag dem G-BA nicht vor):

- Xi et al. randomisierten 80 Patienten auf zwei Studienarme, in denen HIFU und TURP miteinander verglichen wurden. In Hinblick auf die Symptomatik (IPSS) bestand nach 3 Monaten Follow-Up ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TURP; dieser war jedoch nach 12 Monaten nicht mehr zu beobachten. Gleiches galt für die Lebensqualität. Die Katheterverweildauer unterschied sich nicht, die Krankenhausverweildauer war nach HIFU signifikant geringer. Es fand sich eine tendenziell höhere Re-Interventionsrate nach HIFU, während Blutungen und Ejakulationsdysfunktionen nach TURP häufiger auftraten. Nach Aussage des IQWiG lassen sich hieraus jedoch keine signifikanten Unterschiede ableiten. Das Institut bewertet die Arbeit als schwer mängelbehaftet.[285]

[284] Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. Eur Urol 2000; 37(6): 695-701.

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

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studie (RCT) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

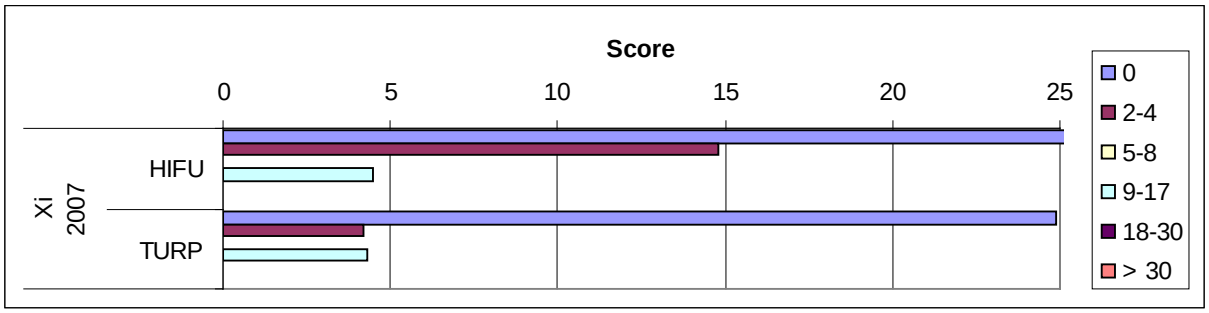

Abbildung 12: HIFU - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus dem vom IQWiG berücksichtigten RCT (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT) werden nachfolgend orientierend dargestellt

- *Ohigashi et al. berichten* von einem 3-armigen kontrollierten Vergleich zwischen TUMT (n=34), TUNA (n=29) und HIFU (n=40) mit einem maximalen Follow-Up von bis zu 2 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Outcomeparameter und die Reinterventionsrate wurden nicht festgestellt. Die Autoren folgern, dass die initiale Schwere der Symptomatik (IPSS) und max. Harnflussrate einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome minimalinvasiver Therapieverfahren haben.[286]

Aus den Stellungnahmen ergaben sich keine Hinweise auf weitere relevante Studien bzw. Publikationen.

HIFU vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting“)* konnten nicht identifiziert werden.

Evidenzsynthesen[287]

- Die kanadische HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* nennt das Verfahren HIFU, aufgrund fehlender vergleichender Studien erfolgte jedoch keine Bewertung.[288]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kommt in Bezug auf die Studie von *Schatzl et al. (2000)* ebenfalls zu der Ein-

[286] Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. Int J Urol. 2007 Apr;14(4):326-30.

[287] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[288] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

schätzung, dass die Behandlungsgruppen nicht vergleichbar seien. Im Ergebnis ergeht daher keine Empfehlung zur Anwendung der HIFU.[289]

- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Methode HIFU wird erwähnt, eine Bewertung konnte jedoch aufgrund fehlender vergleichender Studien nicht vorgenommen werden.[290]
- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die Methode HIFU nicht untersucht.[291]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der DGU von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der HIFU folgende Einschätzung gegeben:

  „Alle nicht genannten Verfahren (z. B. HIFU, WIT, Ethanol- oder Botulinumtoxininjektionen in die Prostata) wurden aufgrund unzulänglicher Datenlage in diesen Leitlinien nicht beurteilt.“[292]

- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* hat in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[293] auf der Basis von Phase-II Studien die Einschätzung abgegeben, dass die HIFU zu einer Verbesserung der Symptomatik in einem Bereich von 50-60% führt, bei einer Zunahme der max. Harnflussrate von 40-50%. Der Langzeiterfolg wird aufgrund einer jährlichen Rate von Therapieversagern von 10% als eingeschränkt beschrieben. Zusammenfassend wird die HIFU nicht als Therapieoption für ältere Männer mit LUTS empfohlen und die HIFU als „*Investigational therapy*“ bezeichnet.[294]
- In der Leitlinie[295] der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die HIFU als *„Emerging therapy“* bezeichnet, eine Empfehlung zur Anwendung ergeht nicht.[296]

[289] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[290] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[291] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

[292] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[293] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[294] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[295] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[296] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

Zusammenfassende Bewertung

HIFU				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
1	2	0	2	3

- In Anbetracht der fehlenden Ergebnisdarstellung zur HIFU im IQWiG-Abschlussbericht konnten auf dieser Basis keine Aussagen zum Nutzen des Verfahrens getroffen werden. Unter Einbeziehung eines in der Update-Recherche identifizierten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) zeigen sich in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik und der Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede. Die Krankenhausverweildauer war nach HIFU kürzer, während sich die Katherterverweildauer nicht signifikant unterschied. Über Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse können keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Aufgrund der Mängel der betreffenden Studie und der geringen Patientenzahl sind diese Aussagen jedoch mit einer erheblichen Ergebnisunsicherheit behaftet.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (2 CCTs der Evidenzstufe IIb) finden sich Hinweise auf eine Unterlegenheit der HIFU in Bezug auf die Beeinflussung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter im Vergleich zur TURP.
- In den ergänzend herangezogenen Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) wird die HIFU nicht untersucht oder aufgrund der auch diesem Bericht zugrundeliegenden Primärstudien als der TURP unterlegen dargestellt.
- Aussagen zum Vergleich der PVP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

B-3.12 Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)

B-3.12.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG Abschlussbericht, S. 427

Auch zur Untersuchung der WIT wurde lediglich 1 CCT identifiziert. Auch diese Studie ging nicht in die Nutzenbewertung ein, da prognostische Faktoren nicht berücksichtigt worden waren.

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren WIT konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.12.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen wird die Methode WIT in der Stellungnahme des *Arbeitskreises BPH* der *Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* erwähnt. Die DGU kommt zu der Einschätzung, dass die Methode aufgrund der geringen Fallzahl und Fehlen randomisierter Studien noch nicht beurteilbar sei.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode WIT nicht benannt oder bewertet.

B-3.12.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der Wasser-induzierten Thermotherapie (WIT) wird durch Einführen eines Katheters, der mit etwa 60° C heißem Wasser durchspült wird, eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.

Das Verfahren kann in lokaler Betäubung durchgeführt werden und ist somit potenziell ambulant erbringbar.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

WIT vs. Standard

Das IQWiG konnte nur eine kontrollierte Studie (CCT, Evidenzstufe IIb gemäß Verfahrensordnung des G-BA) identifizieren, die laut Institut aufgrund von Mängeln nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurde. Aufgrund des Fehlens einer Ergebnisdarstellung im Bericht des IQWiG ist eine Beurteilung auf dessen Grundlage nicht möglich. Die Ergebnisse der betreffenden Arbeit werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Minardi et al.* verglichen in einem nicht-randomisierten Design an 212 Patienten die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90), TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Es wird dargestellt, dass die TURP im Vergleich zu den genannten Methoden den größten therapeutischen Einfluss auf die objektivierbaren Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Die Spannbreite der Ergebnisse in Bezug auf IPSS und Lebensqualität wird beschrieben, wobei alle Verfahren nach 6 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung führten. Bei ILK und WIT werden diese auch nach 24 Monaten noch als veränderungsstabil beschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass die TURP weiterhin als Goldstandard zu gelten hat, dass aber in Anbetracht der wirksamen und gut verträglichen Alternativen eine Entscheidung unter Einbeziehung der Symptomatik, der Indikationen und Kontraindikationen und des Allgemeinzustandes des Patienten zu erfolgen hat.[297]

Der *Arbeitskreis benigne Prostatahyperplasie* der *DGU* hat nach Veröffentlichung des Beratungsthemas im Jahr 2001 zur Methode WIT Stellung genommen. In der Stellungnahme werden folgende, nicht kontrollierte Studien genannt:

- In einer prospektiven Multicenterstudie ohne Vergleichsgruppe von *Muschter et al.* wurden 125 Patienten mit WIT behandelt und nach 3, 6 und 12 Monaten hinsichtlich des Behandlungsergebnisses (IPSS Symptomscore, max. Harnflussrate, Lebensqualität) evaluiert. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen des IPSS, der max. Harnflussrate und der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline. Einschränkungen der Sexualfunktion wurden postoperativ nicht beobachtet, unerwünschte Ereignisse wurden als selten beschreiben. Die Autoren schätzen die WIT zum Publikationszeitpunkt im Jahr 2000 als eine vielversprechende Behandlungsform ein, die ambulant erbracht werden kann.[298] Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte die Daten des Follow-Up nach zwei Jahren in einer weiteren Publikation, in der sich gleichgerichtete Ergebnisse zeigten.[299]

[297] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004;76(1):11-8.

[298] Muschter R, Schorsch I, Danielli L, Russel C, Timoney A, Yachia D et al. Transurethral water-induced thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2000; 164: 1565–1569.

[299] Cioanta I, Muschter R. Water-induced thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. Tech Urol. 2000 Dec;6(4):294-9.

Aus aktuellen Übersichtsarbeiten ergaben sich Hinweise auf zwei weitere Studien:

- *de la Rosette et al.* beschreiben die Anwendung der WIT und kommen zu dem Fazit, dass die Methode noch einer weiteren Untersuchung in Studien bedarf.[300]
- Um den Einfluss unterschiedlicher Temperaturen (60° und 62°C) bei der Anwendung der WIT festzustellen, haben *Breda et al.* 50 Patienten untersucht. In der Gruppe mit einer Temperatur von 60°C zeigten sich tendenziell bessere Ergebnisse.[301]

WIT vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) konnten keine relevanten weiteren Primärstudien identifiziert werden.

Evidenzsynthesen[302]

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kam 2004 auf Grundlage von zwei Studien (*de la Rosette et al. 2001* und *Breda et al. 2002*) zu dem Ergebnis, dass es sich bei der WIT um eine Behandlung in Entwicklung *(„Emerging therapy")* handelt, vor deren routinemäßigem Einsatz weitere Daten zum Nutzen vorliegen sollten [303]
- Im HTA-Bericht des kanadischen *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die WIT nicht genannt.[304]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* benennt in seinem HTA-Bericht die Methode WIT kurz, stellt jedoch keine Ergebnisse dar.[305]

Leitlinienempfehlungen

- In der AWMF S2-Leitlinie der DGU von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der WIT folgende Einschätzung gegeben:

  „Alle nicht genannten Verfahren (z. B. HIFU, WIT, Ethanol- oder Botulinumtoxininjektionen in die Prostata) wurden aufgrund unzulänglicher Datenlage in diesen Leitlinien nicht beurteilt."[306]

[300] de la Rosette JJ, Alivizatos G, Laguna MP. Transurethral hot water balloon thermoablation. Curr Urol Rep 2001 Aug;2(4):302-5.

[301] Breda G, Isgro A. Treatment of benign prostatic hyperplasia with water-induced thermotherapy: 34 experience of a single institution. J Endourol 2002 Mar;16(2):123-6.

[302] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[303] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[304] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[305] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* benennt in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[307] die Methode WIT nicht.[308]
- In der Leitlinie[309] der amerikanischen urologischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die WIT als *„Emerging therapy“* beschrieben, vor deren routinemäßigem Einsatz weitere Daten zum Nutzen vorliegen sollten.[310]

Zusammenfassende Bewertung

WIT				
Primärstudien			Evidenz-synthesen	Leitlinien-empfehlungen
RCTs	CCTs	Sonstige		
0	1	4	1	2

- Aufgrund des Fehlens einer Ergebnisdarstellung im Bericht des IQWiG ist eine Beurteilung auf dessen Grundlage nicht möglich.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (ein CCT, vier Fallserien, Evidenzstufe IIb und IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA) finden sich Hinweise auf eine Unterlegenheit der WIT in Bezug auf die Beeinflussung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter im Vergleich zur TURP.
- In den ergänzend herangezogenen Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) wird die WIT nicht untersucht oder konstatiert, dass die WIT eine noch nicht ausreichend untersuchte Therapieform darstellt.
- Aussagen zum Vergleich der WIT zu einer Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertem Zuwarten (*„Watchful waiting“)* können nicht getroffen werden.

B-3.13 Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)

B-3.13.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts und des Rapid Reports

IQWiG Abschlussbericht, S. 427

Es wurde lediglich 1 Studie zur TEAP identifiziert, in der mehrarmig neben der TEAP die TURP, die ILK und die TUNA untersucht wurden.

Auf Grundlage dieser Studie kann für die im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen attestiert werden, da die Studien- und Publikationsqualität außerordentlich mangelhaft ist.

---

[306] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[307] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[308] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

[309] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[310] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

IQWiG-Rapid Report

Für das Verfahren TEAP konnten in der Update-Recherche des IQWiG (Rapid Report) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Instituts entsprachen. Eine Ergänzung der Bewertung des Abschlussberichtes zu diesem Verfahren erfolgte daher nicht.

B-3.13.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In der nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas gemäß des Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V im Bundesanzeiger am 6. Oktober 2001 beim G-BA eingegangenen Stellungnahme des *Arbeitskreises benigne Prostatahyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)* wird die Methode TEAP unter Verfahren genannt, die unter *„obsolet, experimentell, spezifische Indikation“* subsumiert werden.

In den Stellungnahmen, die nach der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger am 23. März 2010 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V beim G-BA eingegangen sind, wird die Methode TEAP nicht benannt oder bewertet.

B-3.13.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Behandlungsverfahren

Bei der transurethralen Ethanolablation der Prostata wird durch eine transurethral-endoskopische Injektion von Ethanol in das Prostatagewebe eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.

Das Verfahren kann in lokaler Betäubung durchgeführt werden und ist somit potenziell ambulant erbringbar.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

TEAP vs. Standard

Das IQWiG hat eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zur Nutzenbewertung herangezogen, der jedoch grobe Mängel attestiert wurden. Somit konnten vom Institut keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Nutzens getroffen werden. Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Kim et al.* verglichen in einem randomisierten Design die Behandlungsergebnisse der TURP, ILK, TUNA und TEAP nach 3, 6 und 12 Monaten. Die Studie ist auf Koreanisch mit englischem Abstract publiziert. Es werden Vorteile der TEAP im Vergleich zur TURP für die irritative und obstruktive Symptomatik (IPSS), der Krankenhausverweildauer, der unerwünschten Ereignisse (Blutungen, erektile Dysfunktion, Inkontinenz, Urethrastrikturen, Blasenhalskontrakturen) berichtet. Die Katheterverweildauer war nach TEAP länger. Keine Unterschiede ergaben sich bzgl. der Lebensqualität. Die Autoren folgern, dass diese frühen Ergebnisse für die Sicherheit und Effektivität der untersuchten Verfahren sprechen und diese eine nützliche Alternative zur TURP darstellen können. Die genannten Ergebnisse müssen aufgrund der stark eingeschränkten Berichtsqualität der Studie und weiterer methodischer Mängel sehr zurückhaltend bewertet werden.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der vergleichenden Studie (RCT) in Bezug auf die irritative und obstruktive Symptomatik:

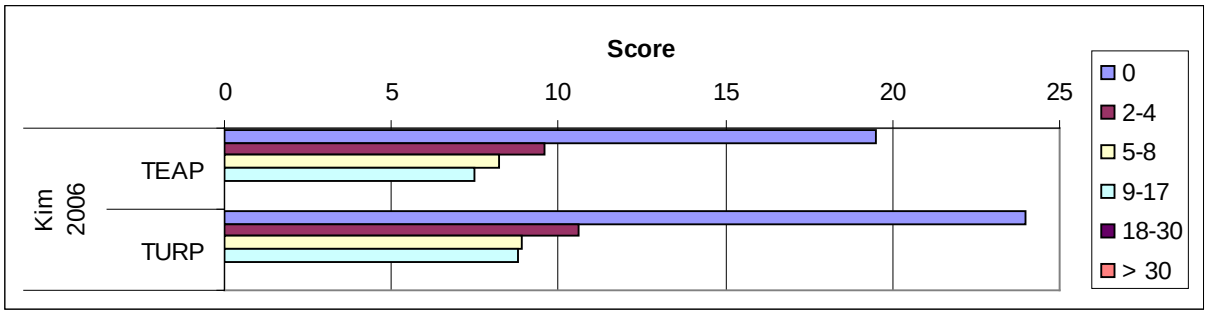

Abbildung 13: TEAP - Irritative und obstruktive Symptomatik. Ergebnisse aus den vom IQWiG berücksichtigten RCTs (es wurden z. T. nicht alle Follow-Up Zeitpunkte ausgewertet). In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an, der Zeitpunkt „0 Monate“ bezeichnet den präoperativen Ausgangswert.

In einer ergänzenden Recherche konnten zwei Fallserien identifiziert werden, deren Ergebnisse in Bezug auf die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit der Durchführung dargestellt werden:

- *Grise et al.* untersuchten in einer nicht-kontrollierten Multicenter-Studie die Anwendung der TEAP an 115 symptomatischen Patienten mit einem Follow-Up von 12 Monaten. Es wird berichtet, dass eine signifikante Reduktion der obstruktiven und irritativen Symptomatik (> 50%) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (>50%) über die Zeitraum des Follow-Up erreicht werden konnte. Die max. Harnflussrate habe um 35% zugenommen. Eine Reintervention in Form einer TURP sei in 7% nötig gewesen. Die Autoren stellen dar, dass aufgrund der Ergebnisse eine Modifikation der Durchführung der Injektion durchgeführt wurde und folgern, dass die TEAP eine Behandlungsoption darstellen könnte.[311]
- *Magno et al.* stellen die Ergebnisse der TEAP in einer Fallserie mit 37 Patienten dar, die alle erhebliche Komorbiditäten aufwiesen. Eine signifikante Verbesserung des Symptomscores (IPSS), des Scores zur Bewertung der Lebensqualität und der max. Harnflussrate wird dargestellt. Das Restharnvolumen habe sich signifikant verringert. Die Autoren folgern, dass die TEAP eine sichere minimal-invasive Behandlungsalternative darstellt.[312]

Beide Arbeiten können lediglich Hinweise auf eine sichere Durchführbarkeit der Prozedur und die Wirksamkeit liefern. Sie sind nicht geeignet, die Ergebnisunsicherheit der Bewertung der TEAP wesentlich zu verringern.

TEAP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting“)* konnten nicht identifiziert werden.

[311] Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, Gonzalez-Martin M, Castiñeiras J, Ballanger P, Teillac P, Rolo F, Baena V, Erdmann J, Mirone V. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. Eur Urol. 2004 Oct;46(4):496-501.

[312] Magno C, Mucciardi G, Galì A, Anastasi G, Inferrera A, Morgia G. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients. Int Urol Nephrol. 2008;40(4):941-6.

In der Update-Recherche durch das IQWiG (Rapid Report) konnten keine relevanten weiteren Primärstudien identifiziert werden.

***Evidenzsynthesen*[313]**

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* konnte 2004 keine vergleichenden Studien identifizieren und beschreibt die TEAP daher als *„Emerging therapy",* die in weiteren Studien evaluiert werden sollte.[314]
- Im HTA-Bericht des *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 findet die TEAP keine Erwähnung[315]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* bewertet in seinem HTA-Bericht die genannte Studie von *Kim et al. (2006)*, eine Empfehlung zur Anwendung der TEAP ergeht nicht. Implizit wird eine weitere Untersuchung in Studien gefordert.[316]
- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die TEAP nicht untersucht.[317]

Leitlinienempfehlungen

- In der S2-Leitlinie der *DGU* von 2009 wird hinsichtlich des Nutzens der TEAP folgende Einschätzung gegeben:[318]

  „Alle nicht genannten Verfahren (z. B. HIFU, WIT, Ethanol- oder Botulinumtoxininjektionen in die Prostata) wurden aufgrund unzulänglicher Datenlage in diesen Leitlinien nicht beurteilt."

- Die europäische Fachgesellschaft *EAU* benennt in ihrer 2009 veröffentlichten Leitlinie[319] die Methode TEAP nicht.[320]
- In der Leitlinie[321] der amerikanischen urologischen Fachgesellschaft *AUA* von 2003 wird die TEAP als *„Emerging therapy"* beschrieben, vor deren routinemäßigem Einsatz weitere Daten zum Nutzen vorliegen sollten.[322]

[313] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[314] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[315] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[316] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[317] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

[318] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[319] Eine Einstufung in das Leitlinienschema der AWMF (S1, S2, S3) ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Publikation nicht möglich.

[320] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

Zusammenfassende Bewertung

TEAP				
Primärstudien			**Evidenz-synthesen**	**Leitlinien-empfehlungen**
RCTs	CCTs	Sonstige		
1	0	2	2	2

- Unter Einbeziehung der vom IQWiG herangezogenen Studie sind keine belastbaren Aussagen zum Nutzen der TEAP möglich.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (2 Fallserien der Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA) finden sich lediglich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit und sichere Durchführbarkeit der TEAP.
- In den ergänzend herangezogenen Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia) wird die TEAP nicht untersucht oder konstatiert, dass die TEAP eine noch nicht ausreichend untersuchte Therapieform darstellt.
- Aussagen zum Vergleich der TEAP zu einer Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertem Zuwarten („*Watchful waiting")* können nicht getroffen werden.

[321] Diese enthält Elemente einer S3-Leitlinie gemäß der Kriterien der AWMF: Weiterentwicklung der Qualität der Gesundheitsversorgung unter Nutzung wissenschaftlich basierter Leitlinien – Anlage 1. http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/wb-ll.htm

[322] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

B-4 Sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (Position GKV-SV/KBV)

B-4.1 Grundlage der Nutzenbewertung

Wesentliche Grundlage der Nutzenbewertung des G-BA ist der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Nicht-medikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ (Stand 02.06.2008) sowie der ergänzende, eine Update-Recherche umfassende Rapid Report des IQWiG (Stand 14.12.2009). Mit dem Begriff „Bericht“ sind im Folgenden, wenn nicht anders bezeichnet, beide Teile gemeint.

Die Update-Recherche erbrachte für folgende Methoden keine neuen Erkenntnisse: CLAP, VLAP (inkl. VLAP DB), Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoBNI, HoLRP, TUMT, TUNA, WIT, TEAP. Zusätzlich zu den im ursprünglichen Bericht betrachteten Methoden wurden auch zwei RCT zu einer Laserresektion mit einem Thulium-Laser (TmLRP) gefunden.

Das IQWiG geht in seinem Bericht davon aus, dass für die Behandlung des BPS als Standardtherapie bei vorliegender Indikation die TURP allgemein anerkannt ist. Es stellt daher in seinem Bericht diese Standardtherapie zusammen mit Modifikationen und zwei verwandten Verfahren (s.u.) 16 nicht-medikamentösen, lokalen Verfahren gegenüber. Wie in einer solchen Situation internationaler Standard, so formuliert das IQWiG als Kriterium für einen Nutzenbeleg für eine neue Methode, dass diese

- entweder der Standardtherapie überlegen sein muss (also bessere Therapieergebnisse erwarten lässt)
- oder Vorteile (z. B. bzgl. Sicherheit, Lebensqualität oder Kosten) erwarten lässt, gleichzeitig aber in der Wirksamkeit der Standardtherapie gleichwertig ist, d.h., dem Standard nicht erheblich (relevant) unterlegen ist.

Diese Anforderungen bedeuten, dass im Vergleich zur Standardbehandlung ein Zusatznutzen nachgewiesen sein muss.

Wie die anderen bekannten HTAs zu diesem Thema (s.u.) fokussiert das IQWiG die Nutzenbewertungen auf die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Aufgrund der spezifischen Probleme dieser Nutzenbewertung, die vor allem im Fehlen ausreichend großer aussagekräftiger Studien liegen, erweitert das IQWiG seine Bewertungen

- um kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCT), deren Ergebnisse dann herangezogen wurden, wenn keine RCTs vorlagen und die CCTs methodische Mindestanforderungen erfüllten;
- um die Auswertung sogenannter indirekter Vergleiche. Da in den vorliegenden Studien meistens nur zwei Verfahren, davon meist eines Standard, verglichen wurden, ist eine vergleichende Bewertung der Verfahren untereinander auf der Basis der Studien selbst nicht möglich. Hierzu müssen die Studieninformationen insgesamt in einer eigenen Analyse aufbereitet und so zusammengeführt werden, dass eine relative Betrachtung der Therapieeffekte möglich ist.

Aufgrund der Ergebnisse im Vorbericht und der folgenden Anhörungen hat das IQWiG zusätzlich zu den beiden o.g. Bedingungen für eine positive Nutzenbewertung ein weiteres Kriterium formuliert. Danach ist der Nutzen einer neuen Behandlungsmethode auch dann belegt, wenn sie in einer Studie gegenüber kontrolliertem Zuwarten oder einer Sham-Anwendung eine Überlegenheit gezeigt hat, auch wenn die Gleichwertigkeit zum Standard nicht untersucht oder nicht belegt ist. Dieses Vorgehen ist vertretbar, kann jedoch zu Inkonsistenzen in der Bewertung führen.

Das Vorgehen des IQWiG entspricht internationalen Standards der Methodenbewertung. Spezielle Vorgehensweisen sind nachvollziehbar begründet, die Ergebnisse transparent be-

schrieben. Der G-BA sieht daher die Ergebnisse des Berichts als geeignete Grundlage für die Nutzenbewertung der Verfahren.

Ergänzend zu diesem Bericht wurden weitere Quellen, insbesondere HTA-Berichte anderer Institutionen sowie ggf. Leitlinien herangezogen. Hierzu ist anzumerken:

Die einschlägigen HTA-Berichte anderer internationaler Institutionen (AHRQ, MAS Ontario, NIHR) verfolgen zwar eine gleiche oder vergleichbare Vorgehensweise, bleiben jedoch in ihrer Interpretation und damit in ihrer praktischen Verwertbarkeit hinter dem IQWiG-Bericht teilweise erheblich zurück. Damit ist ein Abgleich, ob andere Institutionen zu gleichen Schlussfolgerungen wie das IQWiG kommen, schwierig. Exemplarisch sei eine „Conclusion" des MAS Ontario-HTA zitiert: „Two RCTs that provided 3-year follow-up data reported that patients undergoing TURP had a significantly greater improvement in symptom score than did patients undergoing the TUMT procedure." Es wird deutlich, dass sich "Schlussfolgerungen" auf eine Beschreibung von Studienergebnissen beschränken. Sie lassen eine medizinische Schlussfolgerung und Empfehlung vermissen, zu der das IQWiG aber ausdrücklich beauftragt ist und die es auch vorgelegt hat. In der Tendenz kommen alle HTA-Berichte zu ähnlichen Ergebnissen (s. detaillierte Ausführungen).

Auch die Aussagen in Leitlinien können als ergänzende Information dienen. Da sie aber teilweise offenbar nicht evidenzbasiert sind (S2 Leitlinie der DGU) oder z. B. in den Aussagen und Schlussfolgerungen Quellenhinweise vermissen lassen (AUA), bleiben auch diese in den Qualitätsanforderungen deutlich hinter dem IQWiG-Bericht zurück. Informationen aus diesen Leitlinien sind aber immerhin in den Fällen verwertbar, wo ein Verfahren in einer aktuellen Leitlinie nicht erwähnt wird (z. B. WIT in der Leitlinie der EAU), was den Schluss zulässt, dass die Autoren es nicht als ein sinnvolles Verfahren erachtet haben.

Wie beschrieben, konzentriert sich der IQWiG-Bericht auf Ergebnisse von RCT. Der G-BA hat ergänzend hierzu für eine Reihe von Verfahren die vom IQWiG ausgewiesenen CCT geprüft. Wie den Detailbeschreibungen zu entnehmen ist, ist der Erkenntniswert dieser Quellen meist schlechter als der der vom IQWiG referierten RCT, bedauerlicherweise auch und besonders bezüglich Aspekten der Sicherheit und der Lebensqualität. Soweit beurteilbar widersprechen die Ergebnisse der CCT den Ergebnissen der RCTs nicht. Auch diese Aussage ist jedoch aufgrund der durchgehend schlechten Qualität der CCT (keine Ansätze für einen Ausgleich unterschiedlicher Ausgangswerte) nicht belastbar.

Der G-BA sieht keinen Anlass, von der in der Verfahrensordnung beschriebenen Anforderung an eine positive Nutzenbewertung abzurücken. Weder ist hierfür einer der im 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO genannten Gründe erkennbar noch ist ersichtlich, dass andere Erkenntnisse die aus den Ergebnissen der RCT gewonnenen Schlussfolgerungen in Frage stellen würden.

B-4.1.1 Äquivalenz von Behandlungsmethoden

Im Falle des Vorliegens einer akzeptierten Standardtherapie, deren Vorenthalten als unvertretbar und bei vorliegender Indikation möglicherweise als Kunstfehler gewertet werden könnte, können vergleichende Studien, in denen auf diese Standardtherapie verzichtet wird (z. B. mit Placebo- oder Shamkontrolle), nicht vertretbar und damit nicht durchführbar sein. In diesen Fällen kann eine neue Behandlungsmethode nicht gegen Placebo (oder Sham bzw. beobachtendes Zuwarten) geprüft werden, sondern als Vergleich muss der existierende Standard herangezogen werden. Wenn nicht erwartet werden kann, den Standard in seiner Wirksamkeit zu übertreffen, ist es naheliegend, die Gleichwertigkeit der neuen Methode gegenüber Standard zu belegen und einen Nutzen jedenfalls dann anzunehmen, wenn zusätzlich zum Beleg der Gleichwertigkeit die neue Methode andere Vorteile, z. B. bzgl. Sicherheit, bietet.

Das Konzept solcher Gleichwertigkeits- oder Äquivalenzstudien wurde in den 1980-er Jahren in Zusammenhang mit der Frage der Bioäquivalenz von Arzneimitteln entwickelt[323]. 1995 wurden in Deutschland von der GMDS Empfehlungen zur Durchführung von Äquivalenzstudien[324] publiziert und in der Zwischenzeit sind zahlreiche methodische Arbeiten zur Planung, Durchführung und Interpretation solcher Studien[325] sowie viele praktische Studien publiziert worden. Die Studien betreffen zwar überwiegend Arzneimittel, sie wurden jedoch auch für nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden in vielen Fachgebieten durchgeführt[326],

[323] FDA. Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of an application. U.S. Dep. of Health and Human Services. *FDA, CDER* 1988. FDA. Guidance on statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two treatment crossover design. U.S. Dep. of Health and Human Services. *FDA, CDER* 1992.

[324] Windeler J, Trampisch HJ. Empfehlung zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz. *Inform Biom Epidem Med Biol* 1995; **26**: 350-5.

[325] **Auswahl**: Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001; **285**: 1206-8 Dimick JB, Diener-West M, Lipsett PA. Negative results of randomized clinical trials published in the surgical literature: equivalency or error? *Arch Surg* 2001; **136**: 796-800 Durrleman S, Simon R. Planning and monitoring of equivalence studies. *Biometrics* 1990; **46**: 329-36 Garbe E, Röhmel J, Gundert-Remy U. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; **45**: 1-7 Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? *Ann Intern Med* 2000; **132**: 715-22 Huque MF, Dubey S, Fredd S. Establishing therapeutic equivalence with clinical endpoints. *Proc Biopharmaceut Section Amer Statist Assoc* 1989: pp. 46-52 Makuch R, Johnson M. Issues in planning and interpreting active control equivalence studies. *J Clin Epidemiol* 1989; **42**: 503-11 Mattson RH. Comparative trials: equivalence and differences in clinical trials. *Epilepsy Res* 2001; **45**: 105-7 Ng T-H. Choice of delta in equivalence testing. *Drug Inf J* 2001; **35**: 1517-27 Röhmel J. Therapeutic equivalence investigations: statistical considerations. *Stat Med* 1998; **17**: 1703-14 Senn SJ. Inherent difficulties with active control equivalence studies. *Stat Med* 1993; **12**: 2367-75 Siegel JP. Equivalence and noninferiority trials. *Am Heart J* 2000; **139**: S166-S170. Temple R. Problems in interpreting active control equivalence studies. *Accountab Res* 1996; **4**: 267-75 Wang S-J, Hung HMJ, Tsong Y. Utility and pitfalls of some statistical methods in active controlled clinical trials. *Control Clin Trials* 2002; **23**: 15-28. Ware JH, Antman EM. Equivalence Trials. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1159-61. Wiens BL. Chosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials* 2002; **23**: 2-14

[326] **Auswahl**: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 217-25 Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, Cuesta MA, Go PM, Klinkenberg-Knol EC et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro- oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet* 2000; **355**: 170-4.Bergman JJ, Rauws EA, Fockens P, van Berkel A-M, Bossuyt PM, Tijssen JG et al. Randomised trial of endoscopic balloon dialtion versus endoscopic sphincterotomy for removal of bileduct stones. *Lancet* 1997; **349**: 1124-9 Byhardt R, Scott C. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-smallcell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 Gy: results of a randomized equivalence study: regarding Nestle et al. IJROBP 2000; 48:95-103. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; Feller RP, Kiger RD, Triol CW, Sintes JL, Garcia L, Petrone ME et al. Comparison of the clinical anticaries efficacy of an 1100 NaF silica-based dentifrice containing triclosan and a copolymer to an 1100 NaF silica-based dentifrice without those additional agents: a study on adults in California. *J Clin Dent* 1996; **7**: 85-9. **50**: 837; Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; **230**: 170-8; Clarke T, Evans S, Way P, Wulff M, Church J. A comparison of two methods of securing an endotracheal tube. *Aust Crit Care* 1998; **11**: 45-50; Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 615-22. Lambert CM, Hurst NP, Forbes JF, Lochhead A, Macleod M, Nuki G. Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomised controlled clinical and economic evaluation. *BMJ* 1998; **316**: 965-9; Nestle U, Nieder C, Walter K, Abel U, Ukena D, Sybrecht GW et al. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 GY: results of a randomized equivalence study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 95-103; O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K. Medical research council randomised trial of endometrial resection versus hysterec-

von der Chirurgie über die Strahlentherapie bis hin zur Zahnmedizin, sogar als Äquivalenzstudien für die Anwendung diagnostischer Methoden (s. Studie zu PET-CT im englischen HTA-Programm[327]). Bei der Bewertung von Arzneimitteln und ihrer Zulassung gehören Äquivalenzfragestellungen heute zum Standardrepertoire[328].

In der Urologie wurden ebenfalls zahlreiche Studien mit Äquivalenz-Zielsetzungen publiziert, insbesondere zur antibiotischen Therapie bei Harnwegsinfekten und zur Behandlung des Prostatakarzinoms, aber auch zum BPS[329].

Das Kernproblem von Äquivalenzstudien besteht darin, dass „Gleichheit" im Sinne der Nichtexistenz *irgendeines* Unterschieds nicht bewiesen werden kann. Stattdessen wird das Ziel verfolgt zu belegen, dass sich zwei Behandlungsmethoden in ihren Ergebnissen „sehr ähnlich" sind, anders ausgedrückt, sich nicht um mehr als ein bestimmtes Ausmaß unterscheiden. Das tolerable Ausmaß wird durch die klinische und/oder vom Patienten wahrgenommene Relevanz eines Unterschieds bestimmt. Dabei interessiert bei der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode weniger eine positive Abweichung (die neue Behandlungsmethode ist besser als die Standardtherapie), denn dies wäre für die Interpretation der Gleichwertigkeit unschädlich. Verhindert werden muss dagegen vor allem eine das vertretbare Ausmaß überschreitende Abweichung in negativer Richtung (die neue Behandlungsmethode ist deutlich schlechter als die Standardtherapie). Aus diesem Grund werden Studien, die die Äquivalenz von Therapiemethoden prüfen sollen, auch und von ihrer Zielsetzung her korrekter als „Nicht-Unterlegenheitsstudien" bezeichnet. Sie sollen prüfen, ob eine neue Behandlungsmethode dem Standard nicht (relevant) unterlegen ist.

Das Ergebnis einer Nicht-Unterlegenheitsstudie ist also: „Es wurde kein (relevanter) Unterschied / keine relevante Unterlegenheit gefunden". Die leicht nachvollziehbare Voraussetzung für die Interpretation einer solchen Aussage ist aber, dass sorgfältig gesucht wurde. Neben anderen methodischen Planungsdetails, die für Nicht-Unterlegenheitsstudien erforderlich sind, besteht die Sorgfalt des Suchens vor allem in einer ausreichenden Fallzahl. Die Argumentation bei Nicht-Unterlegenheitsstudien heißt also: „Obwohl mit einer ausreichend großen Zahl von Patienten (methodisch) sorgfältig nach einem Unterschied gesucht habe, wurde ein solcher Unterschied nicht gefunden". Anders ausgedrückt: Ist die Fallzahl für diese Suche zu klein, so besteht ein hohes Risiko, einen vorhandenen, relevanten Unterschied (vor allem: eine relevante Unterlegenheit) der neuen Therapiemethode gegenüber Standard zu übersehen und die beiden Methoden fälschlich als gleichwertig zu bezeichnen.

---

tomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; **352**: 428-33. Tournade MF, Com-Nougue C, Voute PA, Lemerle J, de Kraker J, Delemarre JF et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1014-23.

[327] A multi-centre randomized Phase III trial comparing PET-CT guided watch and wait policy versus planned neck dissection for the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with head and neck squamous cancer.

[328] CPMP. Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products Note for Guidance III/3630/92-EN. *Stat Med* 1995; **14**: 1659-82. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials (E10). 2000. http://www.ifpma.org/pdfifpma/e10step4.pdf

[329] Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, di Silverio F, Teillac P et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996; **29**: 231-40; Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol. 2002 May;41(5):497-506; Sökeland J, Albrecht J. Combination of Sabal and Urtica extract vs.finasteride in benign prostatic hyperplasia (Alken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study]. Urologe A. 1997 Jul;36(4):327-33.

Aussagen zur Äquivalenz resp. Nicht-Unterlegenheit von zwei Behandlungsmethoden erfordern daher zwingend die Festlegung, welche Unterlegenheit einer neuen Behandlungsmethode gegenüber Standard irrelevant ist und noch gerade toleriert werden kann (Irrelevanzgrenze). Für eine Studie kann dann ermittelt werden, welche Fallzahl erforderlich ist, eine mehr als irrelevante Unterlegenheit zuverlässig auszuschließen.

Von den im Bericht dargestellten Studien erfüllt keine diese Anforderung. Unabhängig davon, dass eine Irrelevanzgrenze in keiner der Studien formuliert worden ist und auch in den Anhörungen im Zuge des Bewertungsverfahrens des IQWiG und G-BA von keinem Fachexperten artikuliert wurde, sind alle Studien deutlich zu klein, um belastbare Nicht-Unterlegenheitsaussagen zu machen. Selbst die Ergebnisse zusammenfassender Meta-Analysen, die vom IQWiG berechnet wurden, lassen solche Aussagen nicht zu.

Das IQWiG hat daher aufgrund einiger geeigneter Studieninformationen und aufgrund internationaler Erfahrungen Berechnungen für zwei Irrelevanzgrenzen angestellt, eine Unterlegenheit um 0,25 Standardabweichungen (entspricht 2 Punkten auf der IPSS Skala) sowie um 0,5 Standardabweichungen (entspricht 4 Punkten).

Diese Festlegung entspricht dem Vorgehen in der Äquivalenz-Studie von Carraro et al. zur Behandlung des BPS (s.o.). Sie wurde weder im IQWiG-Bericht (Beschränkung auf nicht-medikamentöse Verfahren) noch in der Anhörung thematisiert. Die Studie betrifft den Vergleich eines Phytotherapeutikums (Serenoa repens) mit Finasterid. In dieser Arbeit wurde ein Äquivalenzbereich von ± 2 Punkten auf der IPSS-Skala festgelegt (der im Ergebnis deutlich unterschritten wurde). Diese Arbeit unterstreicht, dass die Festlegung des IQWiG sachgerecht ist. Zudem zeigt sie, dass solche Studienkonzepte in dieser Indikation machbar sind und realisiert wurden.

Ohne eine Festlegung auf einen Äquivalenzbereich sind Äquivalenzaussagen grundsätzlich nicht möglich. Mangels Alternativen, die auch von den Fachexperten nicht vorgetragen wurden, schließt sich der G-BA dem konkreten Vorgehen des IQWiG an.

B-4.1.2 Standardmethode

Das IQWiG betrachtet die TURP zusammen mit zwei Modifikationen, der TVP/TUVP/TUEVP sowie der TUVRP/TUEVRP und zwei verwandten Verfahren, der TUIP sowie der offenen Adenomektomie als Standardverfahren. Wo in den Studien andere Verfahren als die TURP angewendet wurden, wird dies im Bericht kenntlich gemacht (s. auch Übersichten in Tab. 157 ff. des Hauptberichts bzw. Tab. 53 des Updateberichts). Insgesamt wurde von den 79 betrachteten Studien bei 7 eine andere Vergleichstherapie als TURP, in weiteren 3 zusätzlich zu TURP eine weitere Vergleichstherapie geprüft. Auswirkungen auf die Ergebnisse und Aussagen zu den bewerteten 16 Methoden haben diese Umstände nicht.

B-4.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)

B-4.2.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 420)

Zur Untersuchung der CLAP wurden insgesamt 8 Studien zu den Vergleichen mit der Standardbehandlung, der VLAP und der VLAP DB identifiziert. Ein RCT (CLAP vs. VLAP) schloss in die zu untersuchenden Patienten auch Patienten mit einer Retention zu Studienbeginn ein. Für den Vergleich CLAP vs. Standard gingen 5 Studien in die Nutzenbewertung ein. Als Standard wurde jeweils die TURP, in 1 Studie in einem weiteren Arm die TVP gewählt. Zur Gegenüberstellung von CLAP und Standardbehandlung wurde für alle Studien der TURP-Arm herangezogen. Bezüglich der Symptome ist weder ein Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der CLAP gegenüber TURP nachgewiesen. Es liegen vielmehr Hinweise vor, dass

durch die Standardbehandlung im längerfristigen Verlauf bessere Ergebnisse zu erzielen sind. Im Hinblick auf die Lebensqualität gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungen, hier dokumentierten allerdings nur 2 von 5 Studien Ergebnisse. Die Krankenhausverweil- und die Katheterisierungsdauer waren nach CLAP kürzer (bis zu 2 Tage bzw. 1 Tag); hier ist aufgrund der vorliegenden Daten ein Vorteil zugunsten der CLAP belegt. Im Hinblick auf die UEs liegt ein Hinweis darauf vor, dass Rekatheterisierungen (nicht schwerwiegendes UE) nach CLAP seltener notwendig sind.
Für den Vergleich CLAP mit VLAP gingen 4 Studien in die Nutzenbewertung ein. Für keines der relevanten Therapieziele des vorliegenden Berichts zeigt sich ein Beleg für einen Unterschied der beiden Interventionen. Bezüglich irritativer Miktionssymptome liegt jedoch ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten CLAP vor. Die Lebensqualität wurde hier nicht untersucht. Die Ergebnisse zu den UEs liefern einen Hinweis auf eine geringere Reinterventionsrate (schwerwiegendes UE) nach CLAP.

Die vorliegenden Daten zum Vergleich mit der VLAP DB (1 Studie) bezüglich Symptomatik und Lebensqualität waren aufgrund der hohen Ausfallraten nicht verwertbar. Hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer liegt kein Beleg eines Unterschieds zwischen den beiden Behandlungen vor. Daten zu UEs wurden nicht erhoben.

Insgesamt kann für die CLAP lediglich als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und der Katheterisierung führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

B-4.2.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Nicht kommentiert, in einer Aufzählung als „(obsolet, experimentell, spezifische Indikation)“ bezeichnet.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.2.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei dieser Methode kommen verschiedene Lasersysteme zum Einsatz, die sich hinsichtlich der Wellenlänge und Energiedichte unterscheiden (Nd:YAG, Holmium:YAG und KTP – siehe hierzu auch Kapitel 4.5.3). Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

Evidenz

Das IQWiG konnte auf Basis von fünf RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der CLAP gegenüber Standard (TURP, TVP) nachweisen. Die Gleichwertigkeit ist damit ebenfalls nicht belegt.

Dagegen kann als belegt angesehen werden, dass die CLAP im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und der Katheterisierungsdauer führt. Bezüglich der Lebensqualität konnte - bei eingeschränkter Datengrundlage – vom Institut kein Beleg für einen Unterschied der CLAP gegenüber der TURP gefunden werden. Das IQWiG gibt an, dass alle bewerteten Studien relevante Qualitätsmängel hatten.

Da fünf RCTs in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es für die Bewertung des Verfahrens CLAP nicht notwendig, zusätzliche Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten metho-

dischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse eines relevanten CCT (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt (dieser wurde vom IQWiG genannt aber nicht in die Bewertung einbezogen):

- *Horninger et al.* verglichen TURP (n=66 Patienten) und CLAP (n=79) sowie ILK (n=12) und TULIP (n=25). Der Follow-Up Zeitraum betrug 12 Monate. Bei allen Verfahren ergaben sich relevante Verbesserungen in Bezug auf die Symptomatik, die max. Harnflussrate und die Reduktion des Prostatavolumens. Gruppenvergleiche mit Angaben der Signifikanz der gefundenen Unterschiede werden nicht berichtet.[330] Neben der nicht verwendbaren Auswertung hat die Studie gravierende Mängel, insbesondere erfolgte keinerlei Berücksichtigung eventueller Ausgangsunterscheide (Baseline-Adjustierung).

Im Vergleich zur VLAP hat das IQWiG vier RCTs bewertet, die jedoch nicht zu allen Endpunkten vergleichende Aussagen ermöglichten. Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte nicht erfolgen, da lediglich in einer Studie ausreichende Angaben zu Varianzmaßen vorlagen. Hinsichtlich der obstruktiven und irritativen Symptomatik stellte das Institut fest, dass ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen nicht belegt ist, Hinweise auf einen Vorteil zugunsten CLAP jedoch vorliegen. Hinsichtlich der Krankenhaus- und Katheterverweildauer konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, die berichtete Katheterverweildauer ist jedoch nach CLAP numerisch deutlich kürzer. Zur Lebensqualität konnten keine relevanten Aussagen gemacht werden, bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse werden Hinweise auf eine geringere Reinterventionsrate nach CLAP dargestellt. Bezüglich der maximalen Harnflussrate kommt das Institut zu der Einschätzung, dass insgesamt Hinweise auf eine größere maximale Harnflussrate unter CLAP im Vergleich zu VLAP vorliegen.

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung („Sham“) oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[331]

Die amerikanische HTA-Organisation Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) kam 2004 auf Grundlage von 5 vergleichenden Studien zu dem Ergebnis, dass CLAP und TURP zu einer vergleichbaren Verbesserung physiologischer Parameter führen. Bis auf einen RCT gibt die Organisation ähnliche Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomverbesserung und die Lebensqualität an. Es wurde festgestellt, dass die Anwendung der CLAP zu einem geringeren Blutverlust führt. [332]

Die HTA-Institution Medical Advisory Secretariat (MAS) Ontario, Canada bewertete das Verfahren CLAP 2006 auf Grundlage dreier – auch dem IQWiG-Bericht zugrundeliegenden – RCTs. Nach 2, 3 und mehr Jahren zeigte sich hinsichtlich der Symptomverbesserung ein signifikanter Vorteil für die TURP, die maximale Harnflussrate unterschied sich weder nach 1, 2 oder 3 Jahren Follow-Up. Die Ergebnisse in Hinblick auf die Operationszeit, Katheterverweildauer und das Auftreten unerwünschter Ereignisse waren in den Studien nicht

[330] Horninger W, Janetschek G, Watson G, Reissigl A, Strasser H, Bartsch G. Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? Prostate 1997; 31(4): 255-263.

[331] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[332] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

gleichgerichtet, tendenziell zeigte sich jedoch eine längere OP-Zeit und niedrigerer Katheterverweildauer bei der CLAP.[333]

Das National Institute of Health Research (NIHR) kommt 2008 in einer Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Laservaporisationsverfahren im Vergleich zur TURP zu der Einschätzung, dass die Symptom-Scores nach Laservaporisation schlechter waren (12-Monats Follow-Up). Auch kam es nach Anwendung der TURP tendenziell zu einer größeren Verbesserung der max. Harnflussrate. Ob die genannten Unterschiede zwischen der Laservaporisation und der TURP für den Patienten spürbar oder klinisch relevant sind, wird offen gelassen. In Hinblick auf die Komplikationen wird dargestellt, dass Harnretention, Infektionen und Inkontinenz nach einer Laservaporisation häufiger, Bluttransfusionen und Strikturen seltener als nach TURP auftreten. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Operations- und Krankenhausverweildauer konnten nicht festgestellt werden, gleiches galt für den Einfluss der Behandlungsverfahren auf die Lebensqualität (dies wurde jedoch nur in 3 Studien berichtet).[334]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen CLAP und Standard bestanden, dieses Ergebnis aber nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit interpretiert werden kann. Die CLAP führt im Vergleich zu Standard zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und der Katheterisierungsdauer. Es liegen Hinweise vor, dass Re-Katheterisierungen, Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach CLAP seltener auftreten.
- Ein CCT (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) zeigt gleichgerichtete Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der CLAP. Eine größere Ergebnissicherheit in Bezug auf die vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Standard ergibt sich hieraus wegen gravierender Studienmängel jedoch nicht.
- Andere vorliegende HTA-Berichte bewerten die Laservaporisation, differenzieren jedoch z. T. nicht zwischen den eingesetzten Lasern. In Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik sieht eine HTA-Institution vergleichbare Behandlungsergebnisse, in zwei Berichten wird ein Vorteil für die TURP festgestellt.
- Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus derzeit noch laufenden Studien zur PVP scheint prinzipiell gegeben, da die PVP ebenfalls ein Verfahren der Kontaktlaserablation darstellt, sich von den übrigen Kontaktlaserverfahren im Wesentlichen nur durch die Wellenlänge des verwendeten Lichts unterscheidet.
- Im Vergleich zur VLAP finden sich Hinweise für einen Vorteil der CLAP in Bezug auf die Verbesserung der irritativen Symptomatik, eine niedrigere Reinterventionsrate und eine kürzere Katheterisierungsdauer.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von CLAP im Vergleich zum Standard als nicht ausreichend belegt an. Auch im Vergleich zu einer Nichtbehandlung liegen keine Nutzenbelege vor. Hinweise für einen Nutzen ergeben sich allenfalls im Vergleich mit VLAP.

[333] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[334] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

B-4.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)

B-4.3.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 421)

Zur Untersuchung der VLAP bzw. VLAP DB wurden insgesamt 14 Studien identifiziert, in denen zum Vergleich eine Standardbehandlung (in allen Studien war es die TURP), CLAP, HoLRP oder kontrolliertes Zuwarten eingesetzt worden war. 2 Studien (jeweils VLAP vs. Standard) untersuchten Patientenpopulationen, die zu Studienbeginn unter einer Retention litten.

Die Ergebnisse des Vergleichs VLAP/kontrolliertes Zuwarten (1 Studie) ergaben bezüglich Symptomatik und Lebensqualität Hinweise auf einen Vorteil der VLAP. Hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer ist ein Vorteil zugunsten des kontrollierten Zuwartens immanent. Die Dokumentation der UEs lässt keine belastbare Aussage zu Gruppenunterschieden zu.

Für die Nutzenbewertung der VLAP im Vergleich mit der Standardbehandlung (in allen 9 Studien die TURP) liegt lediglich im Hinblick auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts ein Beleg eines Vorteils zugunsten der VLAP vor. Die Verweildauer war im Mittel 1,3 bis 4,3 Tage kürzer. Hinsichtlich der Symptome ist ein Vorteil der Standardbehandlung gegenüber VLAP belegt. Eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der VLAP gegenüber der TURP ist nicht belegt. Bezüglich der Lebensqualität zeigt sich ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der Standardtherapie. Die Ergebnisse zu den UEs liefern Hinweise, dass nach VLAP Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) seltener auftreten als unter Standardtherapie, wohingegen die Angaben zu Reinterventionen (schwerwiegendes UE) auf einen Unterschied zuungunsten VLAP hinweisen. Insgesamt liegt ein Hinweis dafür vor, dass schwerwiegende UEs seltener nach VLAP auftraten. 2 Studien verglichen die VLAP DB mit der Standardbehandlung. Ergebnisse zur Lebensqualität wurden dort nicht berichtet. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, zur Krankenhausverweil- und zur Katheterisierungsdauer sowie zu UEs lässt sich kein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen ableiten.

Nur 1 Studie lieferte Ergebnisse zum Vergleich der VLAP mit der HoLRP. Hinsichtlich der Symptome und der UEs gibt es keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der beiden Interventionen. Allenfalls im Hinblick auf die Katheterisierungsdauer liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP vor. Daten zur Lebensqualität und zur Krankenhausverweildauer wurden in den Publikationen nicht dokumentiert.

Insgesamt kann für die VLAP als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer verringerten Dauer des Krankenhausaufenthalts führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

B-4.3.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Bezüglich der Besserung der Symptomatik ist die transurethrale Laserkoagulation zur TURP nahezu äquivalent, bei der Zunahme des Harnflusses zeigten sich Unterschiede zugunsten der TURP. Die transurethrale Laserkoagulation eignet sich für Patienten mit BPH-Erkrankung mit kleinem bis mittlerem Prostatavolumen jeder Konfiguration bei geringer bis mäßiger Obstruktion und geringer bis schwerer Symptomatik. Eine typische Begleiterscheinung des Verfahrens ist das Auftreten von dysurischen bzw. irritativen Beschwerden in der frühen posttherapeutischen Phase, im Einzelfall auch länger anhaltend, und die Notwendigkeit der Harnableitung in nahezu 100%. Die durchschnittliche posttherapeutische Katheterzeit wird mit bis zu 11,4 Tagen angegeben.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.3.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der visuellen Laserablation der Prostata (VLAP) wird durch Hitzeeinwirkung mittels Laser eine Koagulationsnekrose des Prostatagewebes induziert, die sekundär zu einer Gewebeablation führt.

Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

Evidenz

VLAP vs. Standard

Im Vergleich zu Standard wurden vom IQWiG neun RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) bewertet. In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik zeigten sich in einer Meta-Analyse nach 6 und 12 Monaten signifikante Vorteile für das Standardverfahren (TURP). In Bezug auf die Lebensqualität fand sich ein numerischer aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Standard gegenüber VLAP. Eine kürzere Krankenhausverweildauer nach VLAP kann laut IQWiG als belegt gelten, bei der Katheterverweildauer konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Blutungen und Ejakulationsdysfunktionen traten nach Standard häufiger auf, Reinterventionen waren nach VLAP häufiger nötig. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht. Nach 6 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard, der nach 12 Monaten numerisch deutlich war, aber keine statistische Signifikanz mehr aufwies.

Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus der metaanalytischen Auswertung der vorliegenden Studien muss eine weitere differenzierte Darstellung der Ergebnisse nicht erfolgen. Ebenso ist es deshalb nicht erforderlich, die 10 vom IQWiG identifizierten CCT für eine ergänzende Bewertung heranzuziehen.

VLAP vs. CLAP

Im Vergleich zur CLAP hat das IQWiG vier RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) bewertet, die jedoch nicht zu allen Endpunkten vergleichende Aussagen ermöglichten.[335] [336] [337] [338] Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte nicht erfolgen, da lediglich in einer Studie ausreichende Angaben zu Varianzmaßen vorlagen. Hinsichtlich der obstruktiven und irritativen Symptomatik stellte das Institut fest, dass ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen nicht belegt ist, Hinweise auf einen Vorteil zugunsten CLAP jedoch vorliegen. Hinsichtlich der Krankenhaus- und Katheterverweildauer konnten keine signifikanten

[335] Narayan P, Tewari A, Aboseif S, Evans C. A randomized study comparing visual laser ablation and transurethral evaporation of prostate in the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995; 154(6): 2083-2088.

[336] Suvakovic N, Hindmarsh JR. A step towards day case prostatectomy. Br J Urol 1996; 77(2): 212-214.

[337] Albert P, Bretheau D, Taverna GL, Aimino R, Morin N, Salvo A. Laser-assisted endoscopic resection: a new surgical technique for the treatment of benign prostatic hypertrophy; preliminary results of a study involving 100 patients. Arch Ital Urol Androl 1997; 69(1): 15-21.

[338] Bryan NP, Hastie KJ, Chapple CR. Randomised prospective trial of Contact LAser Prostatectomy (CLAP) versus Visual LAser coagulation of the Prostate (VLAP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 2-year follow-up. Eur Urol 2000; 38(3): 265-271.

Unterschiede festgestellt werden, die berichtete Katheterverweildauer ist jedoch nach CLAP numerisch deutlich kürzer. Zur Lebensqualität konnten keine relevanten Aussagen gemacht werden, bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse werden Hinweise auf eine geringere Reinterventionsrate nach CLAP dargestellt. Bezüglich der maximalen Harnflussrate kommt das Institut zu der Einschätzung, dass insgesamt Hinweise auf eine größere maximale Harnflussrate unter CLAP im Vergleich zu VLAP vorliegen.

VLAP vs. Scheinbehandlung

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* konnten nicht identifiziert werden.

VLAP vs. kontrolliertes Zuwarten

Für die Bewertung der VLAP im Vergleich zu kontrolliertem Zuwarten *(„Watchful waiting")* hat das IQWiG eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) bewertet:

- In der sog. CLasP-Studie (*Donnovan et al., 2000)* [339] zeigten sich Hinweise auf eine Überlegenheit der VLAP in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik (IPSS) und die Verbesserung der Lebensqualität. Angaben zum Auftreten unerwünschter Ereignisse ließen sich nicht extrahieren. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind bei einem Vergleich mit einem konservativen Vorgehen naturgemäß keine relevanten Vergleichsparameter. Aus methodischen Gründen konnte die Studie in Bezug auf die max. Harnflussrate lediglich Hinweise auf einen Vorteil für VLAP aufzeigen.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[340]

- Die US-amerikanische *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kommt in ihrem HTA-Bericht zu dem Schluss, dass sich ein Jahr nach Durchführung einer VLAP eine ähnliche Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität wie nach TURP zeigt. Dabei wird für die VLAP eine geringere Krankenhausverweildauer, aber eine längere Katheterisierungsdauer gegenüber TURP festgestellt. Schwere unerwünschte Ereignisse waren nach VLAP weniger häufig als bei Patienten mit nach TURP, während eine Reintervention häufiger nach VLAP als nach TURP nötig wurde. [341]
- Der kanadische HTA-Bericht des *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* stellt fest, dass die TURP einen signifikant größeren Effekt auf die Symptomatik als VLAP zeigt. So hatten Patienten nach VLAP eine signifikant längere Katheterverweildauer und signifikant höhere Re-Operationsraten als Patienten nach TURP. Die Notwendigkeit von Bluttransfusionen rangiert zwischen 0% - 8.3% bei TURP. Für die monopolare Elektrovaporisation (TVP) wird diese Rate mit 1.7% angegeben, bei VLAP mit 0,4%.[342]

[339] Donovan JL, Peters TJ, Neal DE, Brookes ST, Gujral S, Chacko KN, Wright M, Kennedy LG, Abrams P. A randomized trial comparing transurethral resection of the prostate, laser therapy and conservative treatment of men with symptoms associated with benign prostatic enlargement: The CLasP study. J Urol. 2000;164(1):71.

[340] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[341] Agency for Health Research and Quality. Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. Rockville, Maryland: Technology Assessment Program 2004.

[342] The Medical Advisory Secretariat/ Ministry of Health and Long-Term Care. Energy delivery systems for treatment of benign prostatic hyperplasia. Toronto, Ontario: Health Technology Policy Assessment 2006.

- In einem HTA-Bericht des *National Institute of Health Research (NIHR)* wurde 2008 anhand der Behandlungsdaten von 1231 Patienten aus 13 randomisiert-kontrollierten Studien eine Kosten-Nutzenbewertung der Laserkoagulation (verschiedene Techniken, auch VLAP) im Vergleich mit TURP durchgeführt. Die Laserkoagulation zeigte nach 12 Monaten schlechtere Ergebnisse bzgl. der Symptomatik, Lebensqualität und maximalen Harnflussrate als die TURP. Demgegenüber war das Auftreten von Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz bei Laserkoagulation geringer als bei TURP, während das Auftreten von Harnretention und Harnwegsinfektionen gehäufter bei Patienten mit Laserkoagulation auftrat. Unter Laserkoagulation (auch VLAP) wurde kein TUR-Syndrom beobachtet (0/143), unter TURP in 3.4% (5/145; p=0.1). Operationsdauer und Krankenhausverweildauer waren allerdings nach Laser-Behandlung kürzer als nach TURP, gleichwohl die Re-Operationsrate nach Laserkoagulation höher als nach TURP war. Aufgrund der gemeinsamen Betrachtung aller koagulierenden Laserverfahren können aus dieser Arbeit keine VLAP-spezifischen Aussagen extrahiert werden.[343]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen (Stufe Ia gemäß Verfahrensordnung) kann festgestellt werden, dass die VLAP hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate der Standardtherapie teils signifikant unterlegen ist. Die VLAP führt im Vergleich zu Standard zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, Unterschiede in Bezug auf die Katheterverweildauer zeigen sich nicht. Es liegen Hinweise vor, dass Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach VLAP seltener auftreten.
- Die Einschätzungen aus den vorliegenden Evidenzsynthesen sind hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik uneinheitlich. Eine längere Katheterverweildauer, längere OP-Dauer und höhere Reinterventionsrate nach VLAP im Vergleich zu TURP werden jedoch konstatiert. Zu bemerken ist jedoch, dass sich diese Aussagen z. T. auf zusammenfassende Bewertungen mehrerer Verfahren der Laserkoagulation beziehen.
- Gegenüber kontrolliertem Zuwarten *(„Watchful waiting“)* zeigten sich Hinweise auf eine Überlegenheit der VLAP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Belastbare Aussagen zum unterschiedlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse lassen sich nicht treffen.
- Im Vergleich zur CLAP finden sich Hinweise für einen Nachteil der VLAP in Bezug auf die Verbesserung der irritativen Symptomatik, eine höhere Reinterventionsrate und eine längere Katheterisierungsdauer.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von VLAP im Vergleich zum Standard als nicht auseichend belegt an. Hinweise für einen Nutzen ergeben sich allerdings aus der „Vorgehensweise C“ des IQWiG im Vergleich zu kontrolliertem Zuwarten.

[343] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

B-4.4 Hybrid Laser-Therapie

B-4.4.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 422)

Zur Untersuchung der Hybrid-Laser-Therapie wurden 4 Studien zum Vergleich mit der Standardbehandlung identifiziert. In 2 dieser Studien kam die Laserkombination von KTP mit Nd:YAG zum Einsatz, in 2 Studien die Kombination von CLAP mit VLAP. Die Vergleichsbehandlung war in den Studien zu KTP/Nd:YAG jeweils die TURP, in jenen zur CLAP/VLAP in 1 Studie die TURP und in 1 die TVP. Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen für beide Laserkombinationen jeweils weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit gegenüber der Standardbehandlung. Die Lebensqualität wurde nur in 2 Studien (1 Studie zu KTP/Nd:YAG vs. TURP und 1 Studie CLAP/VLAP vs. TVP) untersucht, diese zeigen keinen Vorteil zugunsten einer der Interventionen. Bei Betrachtung der Laserkombination KTP/Nd:YAG liegt hinsichtlich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer kein Beleg für einen Unterschied vor. Für die Kombination CLAP/VLAP ist hinsichtlich der Katheterisierungsdauer im Gegensatz zur Krankenhausverweildauer zumindest ein Hinweis für eine Überlegenheit der Standardtherapie (TURP und TVP) gegeben. Die Ergebnisse zu den UEs liefern Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Rekatheterisierungen (nicht schwerwiegendes UE) nach KTP/Nd:YAG gegenüber TURP. Nach Standard (TURP und TVP) waren gegenüber CLAP/VLAP vermehrt Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE), jedoch nach der Laserkombination vermehrt Retentionen (nicht schwerwiegendes UE) und Reinterventionen (schwerwiegendes UE) zu beobachten.

Insgesamt liegt für die Hybrid-Laser-Therapie kein Beleg eines Vorteils hinsichtlich der betrachteten Zielgrößen vor.

B-4.4.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Die Verfahren werden in den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichungen des Themas zu den Anträgen nach § 135 und § 137c SGB V nicht thematisiert.

B-4.4.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Das IQWiG gruppiert verschiedene Verfahren, in denen Laser mit einer resezierenden/vaporisierenden und koagulierenden Komponente kombiniert verwendet wurden, als eigene Entität („Hybrid-Laser-Therapie“). Eine solche Betrachtung hat sich im klinischen Versorgungskontext nicht durchgesetzt. In den vorliegenden HTA-Berichten wird nur durch die amerikanische AHRQ eine ähnliche Unterteilung vorgenommen.

Aufgrund einer einheitlichen Vorgehensweise der Bewertung in diesem Bericht wird der vom IQWiG gewählten Einteilung gefolgt. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine leistungsrechtliche Bewertung aufgrund der unscharfen Begrifflichkeit nicht möglich ist.

Evidenz

Hybrid-Laser-Therapie vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von vier bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Hybrid-Laserverfahren gegenüber TURP nachweisen. Die Gleichwertigkeit ist damit ebenfalls nicht belegt.

In zwei Studien *(Carter et al. 1999* und *Shingleton et al. 2002)* wurde eine Kombination eines KTP/d:YAG Lasers eingesetzt, in zwei weiteren *(Tuhkanen et al. 2001* und *Abdel-Khalek 2003)* eine vom IQWiG als CLAP/VLAP bezeichnete Kombination, wobei hierbei ebenfalls ein Nd:YAG Laser in zwei unterschiedlichen Anwendungsmodi zum Einsatz kam. In der vom IQWiG durchgeführten Metaanalyse zeigten sich nach 6 und 12 Monaten keine Unterschiede hinsichtlich der Symptomatik. Nach 24 Monaten zeigte sich im Vergleich CLAP/VLAP versus Standard in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik ein signifikanter Vorteil für Standard, allerdings nur unter Einbeziehung einer Studie *(Abdel-Khalek et al. 2003)*, in der die TUVP und nicht die TURP die Vergleichsintervention darstellte. Alle vier Studien wiesen laut Institut Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf.

Da vier RCTs in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es für die Bewertung der Hybrid-Verfahren nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse einer vom IQWiG identifizierten CCT (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt

- In einer kontrollierten Studie von *Pypno et al.* werden die Ergebnisse von n=259 konsekutiv behandelten Patienten in 3 Gruppen dargestellt: TURP (n=112), VLAP (n=117) und ILK (n=30). Das IQWiG hat diese Studie den Hybrid-Laserverfahren zugeordnet, da die VLAP im Kontakt- und Nicht-Kontaktverfahren durchgeführt wurde, die koagulierende Komponenten scheint bei dieser Studie jedoch zu überwiegen, so dass eine Bewertung als VLAP-Verfahren aus medizinisch-fachlicher Sicht zutreffender gewesen wäre. Die Autoren geben an, dass sich der Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu Baseline nach 6 Monaten signifikant verbessert hatten. Bis zu einem maximalen Follow-Up von 4 Jahren seien diese Veränderungen stabil geblieben. Wesentliche unerwünschte Ereignisse werden nicht angegeben.[344]

Hybrid-Laser-Therapie vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting")* konnten nicht identifiziert werden

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[345]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* werden die Hybrid-Laserverfahren nicht genannt und die Arbeit von *Shingleton et al.* den KTP-Laserverfahren (Photoselektive Vaporisation, PVP) zugeordnet.[346]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die Hybrid-Laserverfahren auf der Grundlage von 7 Studien und stellte fest, dass die Hybrid-Laserverfahren technisch zu variabel sind, um generalisierbare Schlussfolgen für die Behandlungskategorie ziehen zu können.[347]

[344] Pypno W, Husiatynski W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):194-8.

[345] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[346] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[347] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Studien von *Carter et al., Shingleton et al.* und *Tuhkanen et al.* werden unter den Kontaktlaserverfahren verortet, die Arbeit von *Abdel-Khalek et al.* zwar genannt, aber nicht weiter ausgewertet. Aussagen dieses HTA-Berichtes lassen sich somit nicht direkt mit denen aus dem IQWiG-Bericht vergleichen.[348]

Bewertung

- Aus klinisch fachlicher Sicht erscheint eine strenge Abgrenzung der Hybrid-Laserverfahren von den rein koagulierenden (VLAP) oder vaporisierenden (CLAP) Anwendungsformen schwierig, da in den vom IQWiG betrachteten Studien jeweils eine dieser Formen das wesentliche Therapieprinzip darstellt.
- Für die Hybrid-Laser-Therapie nach Definition des IQWiG kann festgestellt werden, dass sich diese hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik bei Beschränkung auf Studien mit der Vergleichsintervention TURP nicht signifikant unterschieden, was aber nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit interpretiert werden kann. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich Hinweise auf einen Vorteil der TURP, die Katheterverweildauer ist nach TURP wahrscheinlich kürzer (kein Nachweis signifikanter Unterschiede), die Krankenhausverweildauer unterschied sich nicht signifikant. Zu Aspekten der Lebensqualität können keine gesicherten Aussagen getroffen werden. Es liegen Hinweise vor, dass Retentionen und Reinterventionen häufiger nach Hybrid-Lasertherapie, Ejakulationsdysfunktionen häufiger nach TURP auftreten.
- Aufgrund der unklaren Definition der Hybrid-Laserverfahren finden sich ergänzend keine wesentlichen Studien gleicher oder niedrigerer Evidenzstufe.
- Nur eine der vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) stellt die Hybrid-Laser-Therapie als Behandlungsentität dar, kommt jedoch zu dem Schluss, dass aufgrund großer technischer Variabilität keine generalisierenden Aussagen möglich sind.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen der Hybrid-Verfahren gegenüber Standard als nicht belegt an. Es ist aber festzustellen, dass eine Bewertung der Hybrid-Laser-Therapie als Behandlungsentität aufgrund der technischen Variabilitäten nicht zweckmäßig erscheint. Es wird diesbezüglich auf die Kapitel zu den Verfahren CLAP/PVP und VLAP verwiesen.

B-4.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK)

B-4.5.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 422)

Zur Bewertung der ILK wurden insgesamt 5, zum Teil mehrarmige Studien mit den Vergleichen Standardbehandlung, TUMT, TUNA und TEAP identifiziert.

Alle 5 Studien verglichen die ILK mit der TURP. In 1 Studie erhielt ein Teil der Kontrollpatienten eine TUIP. Es liegt hinsichtlich der Symptomatik kein Beleg für einen Vorteil oder eine irrelevante Unterlegenheit gegenüber der TURP vor. Die Resultate zur Lebensqualität liefern keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen. Bezüglich der Krankenhausverweildauer ist ein Vorteil der ILK mit einem Unterschied von im Mittel 0,5 bis 5,3 Tagen belegt. Ein Vergleich der Ergebnisse zur Katheterisierungsdauer ist aufgrund unterschiedli-

[348] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

cher Katheterarten nicht sinnvoll. Hinsichtlich der UEs liegen Hinweise auf eine Häufung von Harnwegsinfektionen (nicht schwerwiegendes UE) und Reinterventionen (schwerwiegendes UE) nach ILK vor. Demgegenüber traten Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und Erektionsdysfunktionen (UE unklarer Klassifizierung) sowie behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) häufiger nach Standard auf.

In nur 1 Studie wurde die ILK mit der TUMT verglichen. Für die im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt mit einer Ausnahme kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor. Hieraus kann jedoch keine Gleichwertigkeit abgeleitet werden, da die Studie dafür nicht angelegt war. Die Ausnahme bildet die Dauer der Krankenhausaufenthalte, bei der sich ein Vorteil zugunsten der TUMT gegenüber der ILK zeigt. Aufgrund der unterschiedlichen Katheterarten, die in den Behandlungsgruppen verwendet wurden, ist ein Vergleich der Katheterisierungsdauern nicht sinnvoll.

Auch zum Vergleich ILK vs. TUNA sowie ILK vs. TEAP ging nur 1 Studie in die Nutzenbewertung ein. Daten zur Katheterisierungsdauer wurden nicht dokumentiert. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor.

Insgesamt kann für die ILK als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer verringerten Dauer des Krankenhausaufenthalts führt. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

B-4.5.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

ILC/LITT erwies sich bezüglich der Besserung der Symptome gegenüber der TURP als vergleichbar, bezüglich der Verbesserung des maximalen Harnflusses schnitt die TURP besser ab. Die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Harnverhaltes unmittelbar nach Therapie wird mit 90-100% angegeben. Die Katheterisierungszeit unterliegt großen Schwankungen, in größeren Serien werden Durchschnittswerte von ca. 12 Tagen angegeben. In der Mehrzahl der Studien liegt die Re-Therapierate - meist mit der TURP - wegen persistierender Symptomatik (= primäre Therapieversager) bei ca. 5-10% der Patienten.

In einer Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wird festgehalten, dass die klinische Wirksamkeit der interstitiellen Laserkoagulation für alle Charakteristika der BPH (Symptome, Obstruktion und Vergrößerung) in uni- und multizentrischen Serien nachgewiesen werden konnte. Im prospektiv randomisierten Vergleich mit der transurethralen Resektion erweist sich die ILC/LITT bezüglich der Besserung der Symptome gegenüber der TURP als weitgehend vergleichbar. Bezüglich der Verbesserung des maximalen Harnflusses schnitt die TURP besser ab.

B-4.5.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der interstitiellen Laserkoagulation (ILK) werden Laserfasern durch die Harnröhre in das Drüsengewebe eingebracht und eine Koagulationsnekrose erzeugt. Der Eingriff kann auch in Lokalanästhesie und somit potenziell ambulant erfolgen.

Evidenz

Das IQWiG konnte auf Basis von fünf bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der ILK gegenüber TURP nachweisen. Die Gleichwertigkeit ist damit nicht belegt.

In der vom Institut durchgeführten Metaanalyse zeigten sich nach 3, 6 und 12 Monaten Hinweise auf einen Vorteil des Standards (TURP) in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik, nach 24 Monaten waren jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar. Alle Studien wiesen Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf.

Bei Vorliegen von fünf RCTs, welche in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es zunächst primär nicht notwendig, zusätzlich Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse relevanter CCTs (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt:[349]

- *Horninger et al.* führten 1997 ein CCT durch, in dem TURP (n=66 Patienten), CLAP (n=79), ILK (n=12) und TULIP (n=25) verglichen wurden. Der Follow-Up Zeitraum betrug 12 Monate. Bei allen Verfahren ergaben sich relevante Verbesserungen in Bezug auf die Symptomatik, die max. Harnflussrate und die Reduktion des Prostatavolumens. Gruppenvergleiche mit Angaben der Signifikanz der gefundenen Unterschiede werden nicht berichtet.[350]
- *Arai et al.* betrachten in ihrer prospektiven, kontrollierten Studie von 2000 an n=173 Patienten vor allem den Aspekt der Sexualfunktion und stellen fest, dass es nach TURP in 26,5%, nach ILK in 18,4% zu einer milden bis moderaten Abnahme der erektilen Funktion kam. Zu einem Ejakulationsverlust (durch retrograde Ejakulation) bzw. einem deutlichen Rückgang des Ejakulationsvolumens kam es in 48,6% (TURP) bzw. 21,6% (ILK), diese Unterschiede werden als nicht signifikant angegeben.[351]
- In einer kontrollierten Studie von *Pypno et al.* (2000) werden die Ergebnisse von n=259 konsekutiv behandelten Patienten in 3 Gruppen dargestellt: TURP (n=112), VLAP (n=117) und ILK (n=30). Die Autoren geben an, dass sich der Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu Baseline nach 6 Monaten signifikant verbessert hatten. Bis zu einem maximalen Follow-Up von 4 Jahren seien diese Veränderungen stabil geblieben. Wesentliche unerwünschte Ereignisse werden nicht angegeben.[352]
- In einem vergleichbaren Design untersuchten *Wada et al.* 2000 die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=30), ILK (n=30) und VLAP (n=20). Die Veränderungen in Bezug auf den Symptomscore (IPSS), die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen werden im Vergleich von prä- zu postoperativ als signifikant beschrieben. Eine signifikante Volumenreduktion des Drüsengewebes ergab sich nur nach TURP und ILK.[353]
- *Tsui et al.* untersuchten in einem kontrollierten Design ILK (Anwendung bei n=60 Patienten) und TURP (ebenfalls n=60 Patienten). Sie schildern eine über die Follow-Up Zeit von 12 Monaten stabile, signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcome-

[349] Die im IQWiG-Bericht zusätzlich genannte Arbeit von Zellner et al. (1994) lag nicht vor.

[350] Horninger W, Janetschek G, Watson G, Reissigl A, Strasser H, Bartsch G. Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? Prostate 1997; 31(4): 255-263.

[351] Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, Maekawa S, Ogura K. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. J Urol. 2000 Oct;164(4):1206-11.

[352] Pypno W, Husiatynski W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):194-8.

[353] Wada S, Yoshimura R, Kyo M, Hase T, Masuda C, Watanabe Y, Ikemoto S, Kawashima H, Kishimoto T. Comparative study of transurethral laser prostatectomy versus transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia. Int J Urol. 2000 Oct;7(10):373-7.

Parameter nach Anwendung der ILK sowie eine signifikante Überlegenheit der ILK in Bezug auf OP-Zeit, Medikamentenbedarf und Krankenhausverweildauer.[354]

- *Minardi et al.* verglichen in einem nicht-randomisierten Design an n=212 Patienten die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90, TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Hierbei wird dargestellt, dass nach TURP im Vergleich zu den genannten Methoden den größten therapeutischen Einfluss auf die objektivierbaren Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Die Spannbreite der Ergebnisse in Bezug auf IPSS und Lebensqualität wird dargestellt, wobei alle Verfahren nach 6 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung führen. Bei ILK und WIT werden diese auch nach 24 Monaten noch als veränderungsstabil beschrieben.[355]

Alle diese Studien weisen gravierende methodische Mängel auf, insbesondere erfolgte keinerlei Berücksichtigung eventueller Ausgangsunterscheide (Baseline-Adjustierung). In einigen Fällen ist unklar, ob es sich überhaupt um Studien im engeren Sinne oder nicht eher um den Vergleich von Fallserien gehandelt hat. Die Ergebnisse sind für einen Nutzenbeleg im Sinne eines Nachweises der Nicht-Unterlegenheit von ILK gegenüber TURP nicht geeignet.

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung („Sham“) oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) liegen nicht vor.

In einem RCT wurden 2005 ILK (n=21 Patienten) und medikamentöse Therapie mit einem α-Blocker (Tamsulosin, n=19) verglichen. Hierbei zeigte sich für die ILK eine signifikant größere Verbesserung des AUA-Symptomscores nach 6 Monaten. Das IQWiG hat diese Studie nicht berücksichtigt, da es sich um eine Interimspublikation handelte.[356]

Für den Vergleich von ILK und TUMT liegen Ergebnisse einer Studie mit n=94 Patienten vor, der vom IQWiG methodische Mängel attestiert wurden. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik und der Lebensqualität wurden nicht dargestellt. Für die max. Harnflussrate ergeben sich Hinweise auf einen Vorteil der ILK, wobei ein Signifikanzniveau nicht angegeben wurde.[357]

Auch der Vergleich von ILK und TUNA beruhte auf den Daten lediglich eines RCTs (n=199 Patienten) mit gravierenden Mängeln. Eine Bewertung der nicht signifikanten Unterschiede der Outcome-Parameter (Symptomscore, max. Harnflussrate) sollte daher zurückhaltend erfolgen.[358]

[354] Tsui KH, Chang PL, Chang SS, Cheng HL. Interstitial laser photocoagulation for treatment of benign prostatic hypertrophy: outcomes and cost effectiveness. Chang Gung Med J. 2003 Nov;26(11):799-806.

[355] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004 Mar;76(1):11-8.

[356] Brawer MK. A Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Interstitial Laser Coagulation Versus α-Blockade in Subjects With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Preliminary Results. Reviews in Urology 2005; 7 Suppl 9: S29-S33.

[357] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862.

[358] Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH. Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2006; 47(1): 13-19.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[359]

Die HTA-Institution Medical Advisory Secretariat (MAS) Ontario, Canada bewertete das Verfahren 2006 auf Grundlage dreier RCTs.[360] [361] [362] Es wird berichtet, dass beide Verfahren (auf der Basis der Daten zweier Studien) ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die Verbesserung des Symptomscores zeigen. Die Katheterverweildauer wird nach ILK als signifikant länger beschrieben. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion sei nach ILK (wie bei anderen alternativen Verfahren) nicht gegeben gewesen.[363]

Die amerikanische HTA-Organisation Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) bewertete die ILK 2004 auf der Grundlage von fünf Studien und stellt fest, dass ILK und TURP generell ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik und Lebensqualität zeigen. In Bezug auf die objektivierbaren Kriterien (max. Harnflussrate etc.) seien die Ergebnisse aus den Studien nicht gleichgerichtet. Die Möglichkeit der ambulanten Behandlung wird betont, dies aber gegen die längere Katheterisierungsdauer abgewogen.[364]

Das National Institute of Health Research (NIHR) führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Eine getrennte Darstellung der Behandlungsergebnisse nach ILK erfolgt nicht, vielmehr bewertet das Institut alle koagulierenden Laserverfahren (ILK, VLAP, TULAP) gemeinsam. Auf der Basis der Daten von 13 RCTs mit moderater bis schlechter Publikationsqualität und über 1000 eingeschlossenen Patienten stellt das Institut fest, dass die genannten Laserverfahren zu einer geringeren Symptomverbesserung nach 12 Monaten und mehr im Vergleich zur TURP führen. Lebensqualität und max. Harnflussrate werden 3 und 12 Monate nach TURP positiver beeinflusst als nach Laserablation. Nach Anwendung der Laserverfahren kam es seltener zu Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz, aber häufiger zu Harnwegsinfekten, Harnretention und Re-Operationen. Für die koagulierenden Laserverfahren werden Vorteile in Bezug auf OP-Zeit und Krankenhausverweildauer gesehen. Aufgrund der gemeinsamen Betrachtung aller koagulierenden Laserverfahren können aus dieser Arbeit keine ILK-spezifischen Aussagen extrahiert werden.[365]

[359] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[360] Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2-year follow-up. Urology 2003; 61(3): 573-578.

[361] Liedberg F, Adell L, Hagberg G, Palmqvist IB. Interstitial laser coagulation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic enlargement--a prospective randomized study. Scand J Urol Nephrol 2003; 37(6): 494-497.

[362] Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. 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 2002; 90(9): 853-862.

[363] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[364] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[365] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

Bewertung

- Auf Basis der der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik und die Lebensqualität zwar keine signifikanten Unterschiede bestanden, dieses Ergebnis aber nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit interpretiert werden kann. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich Hinweise auf einen Vorteil der TURP. Für die ILK kann als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur TURP zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts führt. Es liegen Hinweise vor, dass Harnwegsinfektionen und Reinterventionen häufiger nach ILK, Ejakulationsdysfunktionen, Erektionsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen häufiger nach TURP auftreten.
- Aus der Einbeziehung weiterer Evidenz (sechs CCTs der Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) ergeben sich keine neuen Erkenntnisse und keine größere Ergebnissicherheit in Bezug auf die vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Standard.
- Die vorliegenden, die ILK einzeln betrachtenden Evidenzsynthesen stellen vergleichbare Behandlungsergebnisse von TURP und ILK in Bezug auf die Reduktion der Symptomatik dar.
- Die vom IQWiG bewerteten Vergleiche von ILK und TUMT bzw. TUNA zeigen keine signifikanten Unterschiede; aufgrund grober Mängel der Studien lassen sich diesbezüglich jedoch keine abschließenden belastbaren Aussagen treffen.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von ILK gegenüber der Standardbehandlung als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

B-4.6 Photoselektive Vaporisation (PVP)

B-4.6.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG Abschlussbericht, S. 423, Rapid Report S. 102)

Während im Abschlussbericht eine Bewertung des Verfahrens mangels Studienergebnissen noch nicht möglich war, wurden im Rapid Report 3 RCT bewertet. Diese 3 Studien geben Hinweise auf einen Vorteil bezüglich der Krankenhausverweildauer, der Katheterisierungszeit und des Auftretens einer behandlungsbedürftigen Blutung (schwerwiegendes UE) im Vergleich zu den Standardbehandlungen, sie erlauben allerdings keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit im Vergleich zu den Standardverfahren.

B-4.6.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Das Verfahren wird nur in Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V thematisiert: Im Kohortenstudien-Vergleich mit der transurethralen Resektion der Prostata sowie in mehreren RCT erwies sich die Greenlight-Laservaporisation bezüglich der Besserung der Symptome und Lebensqualität sowie der Verbesserung des maximalen Harnflusses als vergleichbar. Die Wirksamkeit ist ähnlich zur TURP und zu anderen Laser-Therapien. Im Vergleich zur TURP sind die Behandlungsziele (Verbesserung des Harnabflusses, Sicherheit, Liegedauer im Krankenhaus, Liegedauer des Verweilkatheters) mit der PVP gleichwertig oder besser zu erreichen. Blutungen sind signifikant seltener als bei TURP. Das TUR-Syndrom kann vermieden werden.

B-4.6.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der Photoselektiven Vaporisation der Prostata (PVP) kommen KTP-Laser mit einer bestimmten Wellenlänge (532 nm) zum Einsatz, deren Licht im Gewebe stärker resorbiert wird. Technisch handelt es sich hierbei um ein Vaporisationsverfahren mit einem Kontaktlaser.

Für die Durchführung des Verfahrens ist in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie nötig, der Eingriff erfolgt derzeit vornehmlich stationär.

Evidenz

PVP vs. Standard

In den drei bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) wurde die PVP zweimal mit TURP, einmal mit der Adenomektomie verglichen. Hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik sowie der Lebensqualität ließ sich weder ein Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der PVP gegenüber Standard nachweisen. Dies ist jedoch nicht als Beleg der Gleichwertigkeit zu interpretieren.

Krankenhaus- und Katheterverweildauer waren nach PVP tendenziell kürzer. Bezüglich der maximalen Harnflussrate waren die Ergebnisse sehr uneinheitlich mit deutlichen Vorteilen für die Adenomektomie und leichten numerischen Vorteilen für PVP gegenüber TURP. Unerwünschte Ereignisse traten ähnlich häufig auf, behandlungsbedürftige Blutungen wurden nach PVP seltener berichtet.

PVP vs. HoLAP

Ein weiterer RCT vergleicht PVP mit HoLAP. Unterschiede wurden nicht gefunden. Da für keine der Methoden Nutzenbelege vorliegen, wäre auch eine Äquivalenzaussage als Ergebnis nicht verwertbar.

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung („Sham“) oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[366]

Die amerikanische HTA-Organisation Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) konnte 2004 aufgrund der erst kurz zurückliegenden Einführung des Verfahrens noch keine Aussagen zur PVP treffen.[367]

Eine Evaluation der PVP durch das NICE erfolgte 2005 in Form einer „Interventional Procedure Guidance“. Hierin werden die fehlenden Langzeitergebnisse kritisch thematisiert. Das Institut kommt zusammenfassend zu der Einschätzung, dass die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Sicherheit und kurzfristigen Wirksamkeit einen Einsatz der Methode erlaubt. Diese setze aber eine adäquate Aufklärung, begleitende Evaluation (*audit*) und eine gesicherte Versorgungsqualität (*clinical governance*) voraus.[368]

[366] Suche in der Datenbank des *Centre for Reviews and Dissemination* der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[367] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[368] NICE Guidance: Potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser vaporisation of the prostate for benign prostatic obstruction (2005): http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IPG120guidance.pdf

Die HTA-Institution Medical Advisory Secretariat (MAS) Ontario, Canada kam 2006 auf Grundlage einer prospektiven Kohortenstudie[369] zu der Bewertung, dass PVP und TURP auf der Basis eines 6-Monats Follow-Up hinsichtlich der klinischen Effektivität vergleichbar seien. Die Katheterverweildauer sei bei der PVP signifikant kürzer, während die Operationszeit im Vergleich zur TURP signifikant länger sei.[370]

Das Ludwig Boltzmann Institut (Österreich) kommt 2007 in einem HTA-Bericht zu folgenden Aussagen:[371]

Zu der neuen Technik der KTP-Laser Vaporisation liegen keine Daten aus randomisierten Multicenterstudien vor. Aufgrund dieser schwachen Studienlage ist es schwierig die Technik suffizient zu beurteilen. […] Gefordert ist daher eine große, randomisierte Multicenterstudie, jedenfalls aber sind die endgültigen Ergebnisse der noch laufenden, einzigen randomisierten Studie von Bouchier et al. abzuwarten. […]"

In einem HTA-Bericht wurde durch das National Institute of Health Research (NIHR) 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP, darunter auch die Laservaporisationsverfahren, durchgeführt. Hierbei wurde nicht zwischen CLAP, PVP und Hybridverfahren unterschieden. Das Institut kommt bezüglich des Nutzens zu der Einschätzung, dass auf Basis der Behandlungsergebnisse von 854 Patienten, welche in 11 Studien mit moderater methodischer Qualität untersucht wurden, die Symptom-Scores nach Laservaporisation schlechter als bei TURP waren (12-Monats Follow-Up). Auch kam es nach Anwendung der TURP tendenziell zu einer größeren Verbesserung der max. Harnflussrate. In Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse wird jedoch auf die große Heterogenität verwiesen. Ob die genannten Unterschiede zwischen der Laservaporisation und der TURP für den Patienten spürbar oder klinisch relevant sind, wird offen gelassen. In Hinblick auf die Komplikationen wird dargestellt, dass Harnretention, Infektionen und Inkontinenz nach einer Laservaporisation häufiger, Bluttransfusionen und Strikturen seltener als nach TURP auftreten. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Operations- und Krankenhausverweildauer konnten nicht festgestellt werden, gleiches galt für den Einfluss der Behandlungsverfahren auf die Lebensqualität (dies wurde jedoch nur in 3 Studien berichtet).[372]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen PVP und Standard bestanden, dieses Ergebnis aber nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit interpretiert werden kann. Die PVP führt im Vergleich zu Standard zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und der Katheterisierungsdauer. Es liegen Hinweise vor, dass behandlungsbedürftige Blutungen nach PVP seltener auftreten.

[369] Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005; 48(6):965-71.

[370] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[371] Ludwig Boltzmann Institut. Fotoselektive Vaporisation der Prostata mittels Laser bei benigner Prostatahyperplasie - HTA in KA (2007). http://eprints.hta.lbg.ac.at/747/1/DSD_001.pdf

[372] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

- Von Zielsetzung und Wirkprinzip her weist PVP Ähnlichkeiten mit der Kontaktlaservaporisation (CLAP) auf, so dass eine Übertragung der Ergebnisse diskutiert werden kann (siehe Kap. 4.1).

Die für PVP vorliegenden 3 RCT weisen eine trotz sorgfältiger Analyse letztlich nicht erklärliche Heterogenität der Ergebnisse auf. Da es sich um eine vergleichsweise neue Methode handelt und die Auswertung der indirekten Vergleiche für die Methode Anhaltspunkte liefert, dass ihre Effekte auf die Symptomatik denen der Holmium-Laser Verfahren ähnlich sein könnten, erscheint eine abschließende Bewertung des Verfahrens noch nicht sinnvoll.

B-4.7 Holmium-Laser-Therapie

B-4.7.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 423, Rapid Report S. 102)

Zur Bewertung von Holmium-Laser-Verfahren wurden für den vorliegenden Bericht insgesamt 15 Studien zur HoLAP, HoLRP und HoLEP identifiziert.

Holmium-Laserablation der Prostata (HoLAP)

In die Nutzenbewertung der HoLAP gingen 2 Studien ein. In einer wurde als Kontrolle die TURP eingesetzt. Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht untersucht. Bezüglich der Symptome, der Krankenhausaufenthalts- und der Katheterisierungsdauer sowie der UEs ist ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen durch diese Daten nicht belegt. Darüber hinaus ist hinsichtlich der Symptomatik auch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der HoLAP nicht nachgewiesen. Die Studie im Vergleich zu PVP lässt keine Aussagen zum (Zusatz-)Nutzen des Verfahrens zu, da es sich bei beiden Verfahren nicht um Standardverfahren handelt und kein Vorteil zugunsten eines der beiden Verfahren zu erkennen war.

Holmium-Laserresektion der Prostata (HoLRP)

1 Studie untersuchte die HoLRP vs. TURP. Hinsichtlich der Symptomatik liegt weder ein Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit (Irrelevanzgrenze: 0,25) der HoLRP gegenüber der Standardbehandlung vor. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen vor. Es lassen sich allenfalls Hinweise auf eine bessere Lebensqualität, eine kürzere Krankenhausverweil- sowie Katheterisierungsdauer unter HoLRP gegenüber TURP finden.

Für den Vergleich der HoLRP vs. VLAP ging ebenfalls lediglich 1 Studie in die Nutzenbewertung ein. Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht untersucht. Auch fehlten Angaben zur Krankenhausverweildauer. Hinsichtlich der Symptomatik und des Auftretens von UEs gibt es keinen Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen. Für die Katheterisierungsdauer hingegen liegen zumindest Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP vor.

Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP)

Zur HoLEP wurden 10 Studien identifiziert. In 5 Studien war die TURP Kontrollintervention, in 4 Studien die Adenomektomie sowie in 1 mehrarmigen Studie neben der TURP auch die TUVRP und in 1 Studie die PkEP. Im Hinblick auf die Symptomatik und die Lebensqualität liegt aufgrund heterogener Ergebnisse kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor. Bezüglich der Krankenhausverweil- und der Katheterisierungsdauer ergibt sich ein Vorteil zugunsten HoLEP gegenüber Standard. Nach einer HoLEP war sowohl die Krankenhausverweildauer als auch die Katheterisierungsdauer, verglichen mit der TURP, um 1 Tag, verglichen mit der Adenomektomie um etwa 3 bis 7 Tage verkürzt. Verglichen mit der PkEP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Hinblick auf die UEs liegen Hinweise auf ein häufigeres Auftreten irritativer postoperativer Miktionssymptome (nicht schwerwiegendes UE) nach HoLEP vor. Behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) hingegen traten häufiger nach Standard auf, sofern die Adenomektomie zum Einsatz kam. Die Stu-

die für den Vergleich HoLEP vs. PkEP mit lediglich 2-mal 20 Patienten erlaubt keine Aussage hinsichtlich eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit der HoLEP gegenüber den Standardverfahren bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

Für den Vergleich der HoLEP vs. HoBNI lag 1 Studie vor. Für keine der für den vorliegenden Bericht relevanten Zielgrößen ist ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen durch diese Daten belegt.

Insgesamt kann als belegt angesehen werden, dass die HoLEP im Vergleich zur Standardtherapie (die PkEP ausgenommen) zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und der Katheterisierungsdauer führt.

B-4.7.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Trotz der festgestellten Mängel der beurteilten Studien bleibt festzuhalten, dass hierbei relevant reduzierte Raten an schweren unerwünschten Nebenwirkungen im Ho:YAG Studienarm im Vergleich zum Standardverfahren nachgewiesen werden konnten. Insbesondere die Rate an schweren transfusionspflichtigen Blutungen ist im Ho:YAG Therapiearm relevant reduziert. Es lässt sich festhalten, dass die HoLEP zu einer mit den Standardverfahren vergleichbaren Verbesserung der klinischen Parameter führt. Insgesamt kann mit hoher Evidenz bei den beurteilten Laser-Verfahren eine relevante Reduktion der schweren unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere der blutungsbedingten Komplikationen erreicht werden.

B-4.7.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Im Bericht des IQWiG werden vier Holmium-Laserverfahren bewertet, die unterschiedliche Wirkprinzipien haben.

- Die Laserablation mittels Holmium-Laser (HoLAP) ist ein Kontaktlaserverfahren, das zu einer Vaporisation des Gewebes führt.
- Bei der Prostataresektion mittels Holmium-Laser (HoLRP) wird das Gewebe ähnlich wie bei der TURP reseziert, hierbei ist ggf. eine Zerkleinerung der Gewebeteile in situ erforderlich.
- Die Prostataenukleation mittels Holmiumlaser (HoLEP) ist technisch mit der offenen Adenomenukleation verwandt. Zur Entfernung der Gewebestücke muss in situ eine Verkleinerung mit einem Morcellator erfolgen
- Die Blasenhalsinzision mittels Holmiumlaser (HoBNI) entspricht bzgl. Indikationsstellung und den zu erwartenden Effekten weitgehend der TUIP.

Bei der Bewertung des Verfahrens ist zu bedenken, dass verschiedene Geräte eingesetzt werden. In vielen älteren Arbeiten wurden Laser mit einer Leistung von 60 Watt untersucht, aktuelle Geräte besitzen eine Leistung von 80 oder 100 Watt.

Das Verfahren erfordert in der Regel eine Allgemein- oder Regionalanästhesie, bei der HoLAP sind ambulante Behandlungen beschrieben, in der Regel werden die Holmium-Laserverfahren jedoch stationär erbracht.

HoLAP

Evidenz

HoLAP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis eines bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik und der maximalen Harnflussrate weder einen Vorteil noch eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der HoLAP gegenüber TURP nachweisen. Die Gleichwertigkeit ist damit ebenfalls nicht belegt.

Aussagen zur Veränderung der Lebensqualität nach HoLAP und TURP können auf Basis dieser Arbeit nicht getroffen werden. Es ergeben sich Hinweise auf eine kürzere Krankenhausverweildauer, zur Katheterverweildauer können aufgrund widersprüchlicher Angaben keine Aussagen gemacht werden. Die Darstellung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen lässt keine validen Aussagen über mögliche Unterschiede zu. Die maximale Harnflussrate nach 3 und 6 Monaten war nach HoLAP numerisch höher, hierbei fehlen jedoch Angaben zur statistischen Signifikanz.

Aufgrund der Tatsache, dass lediglich ein RCT vorliegt, könnten die Ergebnisse anderer kontrollierter Studien (CCT) herangezogen werden. Solche Studien liegen aber nicht vor. .

HoLAP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting“)* konnten nicht identifiziert werden.

HoLAP vs. PVP (s. o.)

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[373]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* wird die HoLAP lediglich erwähnt und beschrieben, dass kein RCT zu diesem Verfahren identifiziert werden konnte, was aufgrund des Recherchezeitraumes (1980-2006) verwundert.[374]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLAP 2004 auf der Grundlage des genannten RCT von *Mollett et al.* und kommentiert die darin getroffenen Aussagen (ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf subjektive und objektive Outcomeparameter, längere OP-Dauer nach HoLAP) aufgrund der geringen Patientenzahl kritisch.[375]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR) führte 2008* eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Arbeiten zur HoLAP wurden nicht bewertet.[376]

[373] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[374] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[375] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[376] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die „Laservaporisation“, nahmen aber eine zusammenfassende Bewertung von Studien zur CLAP, PVP, HoLAP und der Hybrid-Laser-Therapie vor, so dass keine Aussagen zu HoLAP selbst möglich sind.[377]

Bewertung

- In der im IQWiG-Bericht dargestellten Studie auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA (1 RCT mit 36 Patienten) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen HoLAP und TURP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik, die max. Harnflussrate sowie relevante unerwünschte Ereignisse (sexuelle Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Reintervention) gefunden. Dieses Ergebnis ist aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nicht als Beleg der Gleichwertigkeit zu Standard interpretierbar. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringfügig kürzere Katheterverweildauer nach HoLAP. Die OP-Zeit nach HoLAP ist geringfügig aber signifikant länger.
- Nur in einer der vorliegenden Evidenzsynthesen wird die HoLAP dezidiert behandelt. Aufgrund der nur eingeschränkt vorliegenden Evidenz konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von HoLAP gegenüber der Standardbehandlung als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

HoLRP

Evidenz

HoLRP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis eines bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der HoLRP gegenüber TURP nachweisen. Bei der Wahl einer Irrelevanzgrenze von 0.5 SD bestehen Hinweise, dass die HoLRP dem Standard als gleichwertig im Sinne nicht relevanter Unterlegenheit anzusehen ist.

In Bezug auf die Lebensqualität ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der HoLRP. Die Krankenhaus- und Katheterverweildauer war nach HoLRP signifikant kürzer, aufgrund der Tatsache, dass dies nur in einer Studie berichtet wird, wertet das IQWiG dies lediglich als Hinweis. Bezüglich der maximalen Harnflussrate zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil der HoLRP. Unerwünschte Ereignisse traten laut Institut ähnlich häufig auf, transfusionspflichtige Blutungen wurden jedoch nur für die TURP-Gruppe berichtet.

Da für den Vergleich HoLPR vs. TURP nur ein RCT vorlag, erscheint es sinnvoll, zusätzlich Arbeiten ggf. auch mit einem niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. In den vorliegenden Evidenzsynthesen wurde ein CCT (Evidenzstufe IIb) genannt, welche zusätzlich in die Bewertung einbezogen wurden:

- *Matsuoka et al.* veröffentlichten einen kontrollierten Vergleich (CCT) zwischen HoLRP (n=67) und TURP (n=65) und fokussierten dabei auf die perioperativen Ergebnisse. Es zeigte sich ein geringerer Blutverlust nach HoLRP, eine längere Katheterverweildauer nach TURP, eine längere OP-Zeit bei HoLRP sowie ein höheres Gewicht des resezierten Gewebes nach TURP. Die Unterschiede werden als signifikant beschrieben.[378] Die Studie

[377] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

[378] Matsuoka K, Noda S. Holmium laser resection of the prostate. Treatment Of Benign Prostatic Hyperplasia 2000;2:113-122.

weist gravierende methodische Mängel auf, insbesondere erfolgte keine Berücksichtigung eventueller Ausgangsunterscheide.

HoLRP vs. VLAP

Vom IQWiG wurde ein RCT identifiziert, in dem HoLRP und VLAP verglichen wurden:

- In der Studie von *Gilling et al. wurde* ein nicht signifikanter numerischer Gruppenunterschied zugunsten der HoLRP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und eine signifikant kürzere Katheterverweildauer nach HoLRP berichtet. Valide Aussagen zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse können nicht gemacht werden, da dies nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.[379]

HoLRP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[380]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die HoLRP auf der Basis des auch vom IQWiG eingeschlossenen RCT (*Westenberg et al. 2004*) bewertet. Das Institut kommt zu der Einschätzung, dass HoLRP und TURP zu äquivalenten Verbesserungen des Symptomscores führen, dass die HoLRP jedoch die maximale Harnflussrate stärker zu verbessern vermag (signifikanter Unterschied bis zu einem Jahr Follow-Up). Katheter- und Krankenhausverweildauer waren signifikant kürzer nach HoLRP, Blutungen und Transfusionen traten nach HoLRP signifikant seltener auf, die OP-Zeit war nach HoLRP signifikant länger.[381]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLRP 2004 auf der Grundlage des vom IQWiG eingeschlossenen RCT und einer weiteren retrospektiv vergleichenden Studie (*Kitagawa et al. 1997*). Die Einschätzung entspricht der des MAS Ontario in Bezug auf HoLRP vs. TURP. [382]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen HoLRP und TURP festgestellt wurden, dieses Ergebnis allein jedoch nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit interpretiert werden kann. Bezüglich der Lebensqualität ist ein Hinweis

[379] Gilling PJ, Cass CB, Malcolm A, Cresswell M, Fraundorfer MR, Kabalin JN. Holmium laser resection of the prostate versus neodymium:yttrium-aluminum-garnet visual laser ablation of the prostate: a randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy. Urology 1998 Apr;51(4):573-7.

[380] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[381] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[382] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

auf einen Vorteil der HoLRP erkennbar. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind nach HoLRP signifikant kürzer. Aus den Ergebnissen lässt sich zudem ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der HoLRP bezüglich der maximalen Harnflussrate im längerfristigen Verlauf ableiten. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war nach TURP häufiger als nach HoLRP (insbesondere Blutungen/Bluttransfusionen). Valide Aussagen zum Auftreten von erektiler Dysfunktion, retrograder Ejakulation und Inkontinenz und ggf. relevanter Unterschiede lassen sich nicht treffen.

- Der ergänzend herangezogene CCT zeigt gleichgerichtete Ergebnisse, ist jedoch zu klein und methodisch zu schwach, als dass sich eine größere Ergebnissicherheit ergäbe.
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen bestätigen die obige Bewertung bzw. differenzieren nicht ausreichend zwischen HoLRP und HoLEP. Summarisch wird in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik mehrheitlich eine Gleichwertigkeit zwischen HoLRP und TURP konstatiert, teilweise auch ein Hinweis auf einen Vorteil der HoLRP/HoLEP gesehen.
- Der vom IQWiG bewertete Vergleich von HoLRP und VLAP zeigt einen nicht signifikanten numerischen Gruppenunterschied zugunsten der HoLRP in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik und eine signifikant kürzere Katheterverweildauer. Valide Aussagen zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse können nicht gemacht werden, da dies nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.
- Neben HoLEP (s.u.) ist HoLRP das einzige Verfahren, für welches das IQWiG Hinweise für die Nicht-Unterlegenheit bestätigen konnte, allerdings nur auf der Basis einer Studie.
- In der Berechnung der indirekten Vergleiche durch das IQWiG weisen u. a. HoLRP und HoLEP die relativ größten Effekte im Vergleich aller bewerteten Therapieverfahren auf.

Der G-BA sieht Hinweise für eine Gleichwertigkeit bzgl. der Beeinflussung der Symptomatik. Daher kann von einem Zusatznutzen von HoLRP ausgegangen werden.

HoLEP

Evidenz

HoLEP vs. Standard

Als Standardbehandlung wurde in vier Studien die offene Adenomenukleation und in einer Arbeit die bipolare plasmakinetische Enukleation (PkEP) der Prostata durchgeführt. In einer Studie wurde zusätzlich zur TURP die TUVRP durchgeführt. Für die Ergebnisse der Studie hatte jedoch die Wahl der Standardtherapie kaum eine Bedeutung und die Ergebnisse fallen gleich aus, wenn man die Bewertung auf die Studien mit TURP als Vergleich beschränkt.

Das IQWiG konnte auf Basis von 10 bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik, der Lebensqualität und der max. Harnflussrate keine Überlegenheit der HoLEP gegenüber Standardbehandlung nachweisen. Bzgl. der Symptomatik ergibt sich zu zwei Messzeitpunkten mit der Irrelevanzgrenze von 0.25 SD eine Gleichwertigkeit im Sinne nicht relevanter Unterlegenheit, für einen weiteren Zeitpunkt mit der Grenze von 0.5 SD.

Bezüglich der Katheter- und Krankenhausverweildauer zeigte sich ein Vorteil für HoLEP gegenüber Standard. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse liegen Hinweise darauf vor, dass eine irritative Miktionssymptomatik häufiger nach HoLEP auftritt, eine behandlungsbedürftige Blutung jedoch seltener. Hinsichtlich der Lebensqualität finden sich gegenläufige Ergebnisse, die in der Summe - wie oben geschildert - keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen.

Da für den Vergleich HoLEP vs. TURP 10 RCTs vorliegen, erscheint es nicht erforderlich, zusätzlich Arbeiten mit einem niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insofern erscheint

auch der Ausschluss von CCTs durch das IQWiG in diesem Fall sachgerecht, wenngleich das IQWiG den 10 bewerteten RCTs relevante Qualitätsmängel attestiert.

HoLEP vs. HoBNI

Vom IQWiG wurde ein RCT herangezogen, in dem HoLRP und HoBNI in der Behandlung von Patienten mit einer nur geringfügig vergrößerten Prostata (< 40g) verglichen werden (*Aho et al.*). Der Studie wurden grobe Mängel attestiert und die darin dargestellten Ergebnisse (kein signifikanter Unterschied des Behandlungserfolges nach HoLEP und HoBNI in Bezug auf Symptomatik, Lebensqualität und max. Harnflussrate) somit relativiert.

HoLEP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[383]

- Im Bericht der kanadischen HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 wird die HoLEP auf der Basis eines Teils der auch vom IQWiG eingeschlossenen RCTs bewertet. Das *MAS* hat eine Meta-Analyse durchgeführt und berichtet, dass sich in Bezug auf Symptomscore und max. Harnflussrate nach einem Jahr Follow-Up gegenüber TURP ein signifikanter Vorteil zugunsten HoLEP zeigte. Ergebnisse zur Lebensqualität werden nicht berichtet. Hinsichtlich der Katheter- und Krankenhausverweildauer zeigten sich signifikante Vorteile für die HoLEP, Blutungen/Bluttransfusionen und das TUR-Syndrom traten unter HoLEP nicht auf. Die OP-Zeit wird als signifikant länger bei HoLEP beschrieben, zudem treten hier postoperativ vermehrt irritative Miktionssymptome auf. [384]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die HoLEP 2004 auf der Grundlage eines vom IQWiG ebenfalls eingeschlossenen RCTs *(Kuntz et al. 2002)* und einem vom IQWiG nicht berücksichtigten CCT *(Moody et al. 2001)*.[385] In beiden Arbeiten wurde die HoLEP mit der offenen Adenomenukleation verglichen. Es wird eine Vergleichbarkeit der Behandlungseffekte nach HoLEP und offener Adenomenukleation in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit großen Prostatae gesehen und eine kürzere Katheter- und Krankenhausverweildauer nach HoLEP dargestellt.[386]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Holmium-Laserverfahren werden nicht getrennt betrachtet. In der durchgeführten Metaanalyse werden Arbeiten mit Anwendung der HoLRP und der HoLEP gemeinsam betrachtet, die Mehrzahl der Studien betraf allerdings HoLEP. Auf der Basis von fünf RCTs mit insgesamt

[383] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[384] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[385] Moody JA, Lingeman JE. Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. J Urol. 2001 Feb;165(2):459-62.

[386] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

n=580 eingeschlossenen Patienten wird dargestellt, dass sich nach 6 und 12 Monaten Follow-Up in Bezug auf den Symptomscore und die maximale Harnflussrate signifikant bessere Ergebnisse nach Holmium-Laserresektion zeigten. Anzumerken ist jedoch, dass diese Unterschiede generell numerisch klein waren und sich eine Signifikanz nur zu bestimmten Zeitpunkten nachweisen ließ. Hinsichtlich der Lebensqualität konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die Rate des Auftretens der unerwünschten Ereignisse Harnretention, Harnwegsinfektion, Strikturen, TUR-Syndrom war ähnlich, jedoch mit breiten Konfidenzintervallen. Bluttransfusionen wurden nach Anwendung der Holmium-Laserverfahren signifikant weniger häufig notwendig.[387]

- *Lourenco et al. (2008)* untersuchten die *„Holmium laser enucleation“* (gemeinhin als HoLEP bezeichnet), bewerteten in ihrer Metaanalyse jedoch auch die Studie von *Westenberg et al. (2004)*, die der HoLRP zuzuordnen ist. Hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik (IPSS nach 12 Monaten Follow-Up) fand sich in der Metaanalyse ein numerischer aber nicht signifikanter Vorteil zugunsten der HoLRP/HoLEP. Die max. Harnflussrate wurde nach 12 Monaten im Vergleich zur TURP signifikant verbessert. Zu Aspekten der Lebensqualität konnten aufgrund der eingeschränkten Angaben in den untersuchten Studien keine stringenten Aussagen getroffen werden, wesentliche Unterschiede werden nicht berichtet. Bluttransfusionen traten unter HoLRP/HoLEP signifikant seltener als nach TURP auf, keine signifikanten Unterschiede fanden sich bzgl. des Auftretens von Strikturen, Harnretention, erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Harnwegsinfekten und Inkontinenz.[388]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung und der Datenaggregation in Metaanalysen kann festgestellt werden, dass sich in Bezug auf die Behandlungsergebnisse (Symptomatik, maximale Harnflussrate, Lebensqualität) keine signifikanten Unterschiede zwischen HoLEP und Standard zeigen. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind nach HoLEP signifikant kürzer. Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse liegen Hinweise darauf vor, dass eine irritative Miktionssymptomatik häufiger nach HoLEP auftritt, behandlungsbedürftiger Blutungen jedoch seltener auftraten.
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen beziehen teils weitere Arbeiten in die Bewertung ein, differenzieren jedoch oft nicht ausreichend zwischen HoLRP und HoLEP. Summarisch wird in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik eine Gleichwertigkeit zwischen den Holmium-Laserverfahren und Standard konstatiert.
- Der vom IQWiG bewertete Vergleich von HoLRP und HoBNI ermöglichte letztlich aufgrund methodischer Mängel keine valide Aussagen zum Behandlungsansprechen (Symptomatik), zur Lebensqualität oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, da diese nicht untersucht bzw. nicht adäquat berichtet wurde.
- Neben HoLRP (s. o.) ist HoLEP das einzige Verfahren, für welches das IQWiG Hinweise für die Nicht-Unterlegenheit bestätigen konnte.
- In der Berechnung der indirekten Vergleiche durch das IQWiG weisen HoLRP und HoLEP die relativ größten Effekte im Vergleich aller bewerteten Therapieverfahren auf.

[387] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[388] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008 Jun 30;337:a449.

Der G-BA sieht belastbare Hinweise für eine Gleichwertigkeit bzgl. der Beeinflussung der Symptomatik. Daher kann von einem Zusatznutzen von HoLEP ausgegangen werden.

HoBNI

Evidenz

Für die HoBNI liegt nur eine, oben referierte Studie im Vergleich zu HoLEP vor. Der Studie wurden grobe Mängel attestiert und die darin dargestellten Ergebnisse (kein signifikanter Unterschied des Behandlungserfolges nach HoLEP und HoBNI in Bezug auf Symptomatik, Lebensqualität und max. Harnflussrate) somit relativiert. Studien in Vergleich zu Standard oder Sham / Zuwarten liegen nicht vor.

Bewertung

Wegen fehlenden Bezugs zum Standard und nicht belegter Äquivalenz zu HoLEP lassen die Ergebnisse der Studie keine Aussagen zu Nutzen oder Stellenwert des Verfahrens im Vergleich zu Standard oder HoLEP zu.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von HoBNI im Vergleich zum Standard als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

B-4.8 Thulium-Laser-Resektion

B-4.8.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Rapid Report S. 92)

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

Wissenschaftliche Untersuchungen zu der Thulium-Laser-Enukleation und der –Ablation konnten nicht identifiziert werden.

B-4.8.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Die Tm:YAG Laserresektion hat in zwei prospektiv-randomisierten Studien (vom IQWiG bewertet) eine vergleichbare Effektivität bzw. nicht-relevante Unterlegenheit bei Patienten mit kleineren und mittleren Prostatavolumina gegenüber TURP nachgewiesen. Es konnte neben einer verkürzten Katheterliegezeit und Krankenhausverweildauer eine relevante Senkung der schwerwiegenden, unerwünschten Wirkungen erzielt werden. Die Rate an schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen fällt in beiden Studien in der Standardgruppe deutlich höher als in der Tm:YAG Laserresektionsgruppe aus.

In dem Systematischen Review von Bach et al. 2010, der im Stellungnahmeverfahren von 2010 zitiert wird, resümieren die Autoren, dass

- für die TmLRP erste Erkenntnisse aus vergleichenden Studien vorliegen, die vor einer abschließenden Bewertung des Nutzens um weitere Arbeiten ergänzt werden muss.

B-4.8.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Der Thulium-(Tm:YAG)-Laser gibt die Strahlung bei (nahezu) gleicher Wellenlänge wie der Holmium-Laser ab. Allerdings wird die Energie beim Holmium-Laser gepulst, beim Thulium-Laser dagegen (auch) kontinuierlich emittiert. Außerdem ist die Eindringtiefe geringer.

Evidenz

TmLRP vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von zwei bewerteten RCT (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber TURP nachweisen. Bei der Wahl einer Irrelevanzgrenze von 0.5 SD bestehen Hinweise, dass die TmLRP dem Standard als gleichwertig im Sinne nicht relevanter Unterlegenheit anzusehen ist.

Auch in Bezug auf die Lebensqualität ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der TmLRP, ebenso wie für eine verkürzte Krankenhaus- und Katheterverweildauer. Bezüglich der maximalen Harnflussrate waren keine Unterschiede zu erkennen. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien ähnlich häufig beobachtet.

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung bestehen Hinweise auf eine nicht-relevante Unterlegenheit (SD 0.5) in Bezug auf Symptomatik und Lebensqualität. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer sind nach TmLRP tendenziell kürzer. Andere Unterschiede zwischen TmLRP und Standard ergaben sich nicht.
- TmLRP und HoLRP weisen vergleichbare Ergebnisse, auch in dem durch indirekte Vergleiche quantifizierten Ausmaß, auf.
- In der Berechnung der indirekten Vergleiche durch das IQWiG weisen HoLRP, TmLRP und HoLEP die relativ größten Effekte im Vergleich aller bewerteten Therapieverfahren auf.

Der G-BA sieht für TmLRP Hinweise für eine Gleichwertigkeit bzgl. der Beeinflussung der Symptomatik. Aufgrund der erheblichen Berichtsmängel der vom IQWiG berücksichtigten Studien und der differenzierten Analyse eines systematischen Reviews kann jedoch derzeit keine abschließende Aussage zum Nutzen des Verfahrens gemacht werden.

B-4.9 Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)

B-4.9.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG Abschlussbericht, S. 425)

Zur Untersuchung der TUMT wurden insgesamt 18 Studien identifiziert, die als Kontrollintervention eine Sham-Behandlung, kontrolliertes Zuwarten, eine medikamentöse Behandlung, eine Standardbehandlung oder eine ILK einsetzten.

Zum Vergleich der TUMT vs. Sham gingen 9 RCTs, von denen 7 grobe Mängel aufwiesen, in die Nutzenbewertung ein. Nach 3 oder 6 Monaten erfolgte die Entblindung der Patienten und die Sham-Patienten erhielten eine aktive Behandlung. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik und Lebensqualität lässt sich ein Vorteil der TUMT gegenüber einer Sham-Behandlung ableiten. Hinsichtlich der Symptomatik ergaben sich in den Meta-Analysen gepoolte Effekte von etwa 0,7 bis 0,9 Standardabweichungen. Ein Vergleich zur Krankenhausverweildauer entfällt, weil beide Gruppen ambulant behandelt wurden. Hinsichtlich der Katheterisierungsdauer lässt sich aufgrund fehlender Angaben kein Vorteil der TUMT ableiten. Die Daten zu den UEs liefern Hinweise darauf, dass Rekatheterisierung (nicht schwerwiegend) und Retentionen (überwiegend als schweres UE eingestuft) nach einer TUMT häufiger auftreten als nach einer Sham-Behandlung.

Zum Vergleich der TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten ging 1 Studie (Einsatz von NE-TUMT) in die Nutzenbewertung ein. Bezüglich der Symptomatik liegt ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der TUMT vor. Die Lebensqualität sowie die Katheterisierungsdauer wurden nicht untersucht. Weil kontrolliertes Zuwarten per Definition eine Vermeidung stationärer Aufnahmen beinhaltet, entfällt ein Vergleich der Krankenhausverweildauer. Im Hinblick auf die UEs lassen sich keine belastbaren Aussagen treffen.

Zum Vergleich der TUMT vs. medikamentöse Behandlung ging 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie (CCT) in die Nutzenbewertung ein (Einsatz von HE-TUMT). Hinsichtlich der Symptomatik und der Lebensqualität liegt ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der TUMT vor. Weil eine medikamentöse Therapie per Definition eine Vermeidung stationärer Aufnahmen beinhaltet, entfällt ein Vergleich der Krankenhausverweildauer. Bezüglich der Katheterisierungsdauer liegt ein immanenter Vorteil zugunsten der medikamentösen Therapie vor. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsansätze traten in beiden Behandlungsgruppen erwartungsgemäß unterschiedliche UEs auf. Diese lassen einen Vergleich der Behandlungsgruppen nicht zu.

7 Studien verglichen die TUMT mit der TURP. Hiervon setzten 6 Studien die HE-TUMT und 1 die NE-TUMT ein. Bei 1 Studie erhielt ein Teil der Kontrollpatienten eine TUIP und bei 1 anderen Studie wurde als Kontrolle neben der TURP auch die Adenomektomie eingesetzt. Diese Studie untersuchte im Gegensatz zu den anderen zu diesem Vergleich identifizierten Studien Patienten mit einer persistierenden Retention. Hinsichtlich der um etwa 9 bis 12 Tage verkürzten Katheterisierungsdauer (bei Patienten mit persistierender Retention sogar 29 Tage) liegt ein Vorteil zugunsten der Standardbehandlung vor. Im Hinblick auf die Symptomatik ist ein Vorteil der Standardtherapie gegenüber TUMT belegt. Von einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit der TUMT kann nicht ausgegangen werden. Zur Lebensqualität berichteten 4 von 7 Studien Ergebnisse; hier liegt ein Beleg für einen Vorteil der Standardbehandlung vor. Da die TUMT fast immer ambulant durchgeführt wurde, ist ein Vorteil der TUMT gegenüber der stationären Standardbehandlung immanent. Hinsichtlich des Auftretens von Ejakulationsdysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und behandlungsbedürftiger Blutungen (schwerwiegendes UE) liegen Hinweise auf eine Häufung nach Standard vor. Demgegenüber kam es nach einer TUMT vermehrt zu irritativen Miktionssymptomen, Retentionen, Rekatheterisierungen und Harnwegsinfektionen (nicht schwerwiegende UEs). Eine Sensitivi-

tätsanalyse hinsichtlich der Aufteilung von NE- und HE-TUMT führte zu keinen abweichenden Schlussfolgerungen.

Zum Vergleich der TUMT mit der ILK ging 1 RCT in die Nutzenbewertung ein. Im Hinblick auf die Symptomatik und die Lebensqualität liegt kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen vor. Bezüglich der Krankenhausverweildauer zeigt sich ein Vorteil zugunsten der TUMT gegenüber der ILK. Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Katheterarten ist ein Vergleich der Katheterisierungsdauern nicht sinnvoll.

Insgesamt kann für die TUMT als belegt angesehen werden, dass sie im Vergleich zur Sham-Behandlung zu einer verringerten Symptomatik und besseren Lebensqualität führt. Gegenüber der TURP bringt die TUMT hinsichtlich der Katheterisierungsdauer und der Lebensqualität Nachteile mit sich. Eine kürzere Krankenhausverweildauer ist für TUMT belegt, und es liegen Hinweise vor, dass das Auftreten behandlungsbedürftiger Blutungen als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vermindert wird. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

B-4.9.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Die Hauptwirkung der NE-TUMT besteht bei unselektierten Patienten in einer Besserung der subjektiven Symptomatik um 65% bei einer Response-Rate von 75%. Die Verbesserung des Harnstrahls ist gering und liegt bei ca. 35%. Alle Studien zeigten einen signifikant besseren Effekt der NE-TUMT hinsichtlich der Besserung der Symptomatik und des Uroflows gegenüber der Schein-Therapie. Die NE-TUMT ist eine Alternative zur medikamentösen Therapie. Die Effekte auf die BOO sind mit denen von Medikamenten vergleichbar, die Wirkung auf die Verbesserung von Symptomen aber um ca. 20-30% besser.

Bei 2,2% bis 62% der behandelten Patienten tritt eine diskrete *Hämaturie* auf, die bei 1,5% der Patienten mit einer Retention von Blutkoageln verbunden ist. Die Rate der *Harnwegsinfektionen* unmittelbar nach Behandlung schwankt zwischen 0% und 13,5%. Die Rate *erektiler Dysfunktion* wird in den meisten Studien mit 0%, in einer Studie mit 5% angegeben. *Ejakulationsstörungen* liegen zwischen 0 - 3,2%

Die Notwendigkeit einer endoskopischen *Re-Operation* beträgt 11-31% nach 3 Jahren

Bei der HE-TUMT ist die Verbesserung des Harnstrahls höher als bei NE-TUMT und liegt zwischen 51-90%. Im Unterschied zur NE-TUMT ist ein signifikanter Effekt auf die BOO nachweisbar. Die Wirkung der HE-TUMT besteht bei unselektierten Patienten in einer Besserung der subjektiven Symptomatik um 65%. Die Verbesserung des Harnstrahls ist höher als bei NE-TUMT und liegt zwischen 51-90%. 55% der TUMT-Patienten gegenüber 21% der TURP-Behandelten waren mit dem Sexualleben zufrieden. Ejakulationsstörungen traten bei 73% der TURP-Patienten und 26% der TUMT-Patienten auf.

Das kumulative Risiko einer Nachbehandlung nach 3 Jahren nach HE-TUMT beträgt 19,8%, das nach TURP 12,9%

Der Therapieeffekt auf die subjektive Symptomatik des Patienten ist bei HE-TUMT vergleichbar oder geringgradig höher als bei einer NE-TUMT. Die HE-TUMT besitzt eine moderate Wirkung auf die Obstruktion, die höher als bei NE-TUMT ist, den Effekt einer TURP jedoch nicht erreicht. Der höhere Effekt auf die BOO geht auf Kosten der Behandlungsmorbidität, die höher als bei NE-TUMT, jedoch noch deutlich niedriger als bei TURP ist (Blutung, Ejakulations und Erektionsstörungen).

Die „Süddeutsche Mikrowellen-Thermotherapie-Initiativgruppe“ ist „der Meinung, dass es von Vorteil ist, wenn die zum Einsatz kommende Therapieeinheit über beide Therapiemöglichkeiten verfügt“.

Anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wird ausgeführt, dass die NE-TUMT lediglich zur Symptomenreduktion, nicht aber zur Deobstruktion geeignet ist und somit keine Alternative zur TURP darstellt. Für die HE-TUMT wird ausgeführt, dass entsprechend einer Meta-Analyse die TURP der HE-TUMT leicht überlegen ist, statistisch signifikant nach 3, 24 und 30-36 Monaten, nicht aber nach 6 und12 Monaten ($P < 0.05$). Es stellt sich die Frage der klinischen Relevanz des Unterschiedes zur Referenzmethode.

Die Meta-Analyse zeigt zudem, dass die geringgradig schlechtere Verbesserung von I-PSS-QoL durch HE-TUMT verglichen mit TURP (0.6-1.0 Punkte Unterschied) statistisch nicht signifikant ist.

Bei der Harnflussrate fällt der Unterschied zwischen HE-TUMT und TURP scheinbar zwar zugunsten der TURP aus, aber dieser Unterschied war an allen Datenpunkten entweder statistisch nicht signifikant ($P > 0.05$) oder erreichte gerade Signifikanz. Dieser geringe Unterschied ist wiederum vom Patienten nicht erfahrbar, somit stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz.

B-4.9.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Mittels einer transurethral eingeführten Mikrowellensonde wird eine thermische Nekrose im Prostatagewebe induziert. Sekundär kommt es durch Geweberesorption zu einer Ablation. In Bezug auf die Intensität (im Sinne der im Gewebe erreichbaren Temperaturen von 45-70°) ist zwischen niedrig- und hochenergetischen Formen der TUMT zu unterscheiden (NE- und HE-TUMT).

Die Dauer des Eingriffs beträgt in der Regel zwischen 30-60 Minuten. Das Verfahren TUMT ist in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit einer Analogsedierung) und somit auch potenziell ambulant durchführbar.

Evidenz

TUMT vs. Standardbehandlung (TURP/ TUIP)

Im Vergleich zu Standard wurden vom IQWiG 7 RCTs bewertet. In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik konnte eine Metaanalyse durchgeführt werden. Hierbei zeigten sich nach 3, 6 und 24, nicht aber nach 12 Monaten signifikante Vorteile nach Anwendung des Standardverfahrens (TURP). In einer Metaanalyse zeigte sich in Bezug auf die Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard nach 3 und 6 Monaten.

Da die TUMT stets ambulant durchgeführt wurde, stellt die Krankenhausverweildauer kein praktikables Vergleichskriterium dar, der Vorteil der TUMT ist hier offensichtlich. Die Katheterverweildauer war numerisch deutlich kleiner nach TURP, Angaben zur statistischen Signifikanz lassen sich den Studien jedoch mehrheitlich nicht entnehmen. Blutungen und Ejakulationsdysfunktionen traten nach Standard häufiger auf, Rekatheterisierungen waren nach TUMT häufiger nötig. Auch traten irritative Miktionssymptome, Harnwegsinfektionen und eine Harnretention häufiger nach TUMT auf. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht. Nach 3, 6, 12 und 24 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Standard.

Aufgrund der Ergebnisse aus der metaanalytischen Auswertung der vorliegenden Studien erscheint es nicht erforderlich, zusätzlich Arbeiten mit einem niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insofern erscheint auch der Ausschluss der CCTs durch das IQWiG in diesem Fall sachgerecht.

TUMT vs. Scheinbehandlung

Im Vergleich zu einer Scheinbehandlung wurden vom IQWiG 9 RCTs bewertet, von denen 7 grobe Mängel aufwiesen. In Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik wurde trotz der erheblichen Mängel eine Metaanalyse durchgeführt. Hierbei zeigten sich nach 3 und 6 Monaten signifikante Vorteile nach Anwendung der TUMT. In Bezug auf die Lebensqualität fand sich in einer Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für TUMT nach 3 und 6 Monaten. Da beide Interventionen stets ambulant durchgeführt wurden, stellt die Krankenhausverweildauer kein praktikables Vergleichskriterium dar. Zur Katheterverweildauer ließen sich den Studien jedoch mehrheitlich keine belastbaren Daten entnehmen. Zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Die max. Harnflussrate wurde in einer Metaanalyse untersucht: Nach 3 und 6 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für TUMT. Unbeantwortet ist bisher jedoch nicht nur die Frage nach unerwünschten Wirkungen, sondern aufgrund der geringen Nachbeobachtungszeiten auch die Fragen, wie oft eine TUMT wiederholt werden muss und ob nach einer TUMT nicht doch die TURP oder ein weiteres, invasiveres Verfahren zum Einsatz kommt.

TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten

Zum Vergleich TUMT vs. kontrolliertes Zuwarten wurde vom IQWiG eine Studie (RCT) in die Nutzenbewertung einbezogen. Aufgrund der vom IQWiG konstatierten Mängel der Studie konnte in Bezug auf die festgelegten Zielgrößen kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen gefunden werden. Aus den Ergebnissen lasse sich lediglich ein Hinweis bezüglich irritativer Symptomatik zugunsten der TUMT entnehmen. Die Ergebnisse der betreffenden Studie werden nachfolgend orientierend dargestellt:

- *Nawrocki et al.*[389] verglichen in ihrem RCT an 120 symptomatischen BPH-Patienten u.a. die TUMT-Behandlung mit einer Gruppe ohne Behandlung. Sechs Monate nach dem Eingriff konnte eine Verbesserung der Symptomatik in der TUMT-Gruppe, aber keine Veränderung in der Gruppe ohne Behandlung festgestellt werden. Den Autoren zufolge erwies sich dieser Unterschied als statistisch und klinisch relevant. Zu den objektivierbaren Zielgrößen wie maximale Harnflussrate, Restharnvolumen, minimaler urethraler Öffnungsdruck und maximaler Detrusordruck konnten die Autoren keine Unterschiede feststellen.

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT) werden insbesondere aufgrund der vom IQWiG konstatierten Mängel des bewerteten RCTs nachfolgend orientierend dargestellt

- In einer weiteren Studie von *Witjes et al.*[390] – einem CCT mit 574 Patienten – kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die symptomatische Verbesserung in kurzen Zeiträumen über 6 Monate nicht mit urodynamischen Veränderungen einhergeht. Ein exakter Vergleich zwischen den Gruppen solle aufgrund der selektierten, nichtrandomisierten Zuteilung eher RCT vorbehalten bleiben.

TUMT vs. medikamentöse Behandlung

Zum Vergleich der TUMT mit medikamentöser Behandlung (Terazosin) wurde vom IQWiG eine CCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In beiden Vergleichsgruppen wurde eine

[389] Nawrocki JD, Bell TJ, Lawrence WT, Ward JP. A randomized controlled trial of transurethral microwave thermotherapy. Br J Urol 1997; 79(3): 389-393.

[390] Witjes WP, Robertson A, Rosier PF, Neal DE, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of noninvasive and minimally invasive treatments in elderly men with lower urinary tract symptoms stratified according to the grade of obstruction. Urology 1997; 50(1): 55-61.

signifikante Verbesserung hinsichtlich subjektiver Symptomatik, Harnflussrate und Lebensqualität beobachtet. Darüber hinaus sei die TUMT der medikamentösen Behandlung sowohl nach 6 als auch nach 18 Monaten in Bezug auf diese klinischen Outcomes überlegen. Die Ergebnisse dieser Studie wertet das IQWiG aufgrund der konstatierten Mängel lediglich als Hinweise für einen Vorteil der TUMT in Bezug auf die irritative Symptomatik und Lebensqualität. Für die Katheterisierungsdauer sei ein Vorteil zugunsten der medikamentösen Behandlung immanent.

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT) werden nachfolgend orientierend dargestellt

- *Witjes et al.*[391] stellen in einem Vergleich zwischen TUMT und medikamentöser Behandlung (Terazosin) dar, dass die symptomatische Verbesserung in kurzen Zeiträumen über 6 Monate nicht mit urodynamischen Veränderungen gekoppelt ist. Ein exakter Vergleich zwischen den Gruppen solle jedoch aufgrund der selektierten, nicht-randomisierten Zuteilung ihrer Meinung nach eher RCT vorbehalten bleiben. Die Studie weist jedoch gravierende methodische Mängel auf.

TUMT vs. ILK

Zum Vergleich TUMT vs. ILK wurde vom IQWiG eine randomisierte Studie (RCT) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Laut IQWiG liegt für die Symptomatik und die Lebensqualität kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor, dies wird u.a. mit der kleinen Fallzahl des RCT begründet. Aufgrund des überwiegend ambulanten Settings unter TUMT ergebe sich hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ein Vorteil zugunsten der TUMT. Die Katheterisierungsdauer sei als Kategorie in diesem Vergleich nicht sinnvoll bewertbar, bezüglich der unerwünschten Ereignisse lasse sich kein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten einer der Behandlungen ableiten.

Die Ergebnisse einer im IQWiG-Bericht genannten – aber nicht bewerteten – vergleichenden Studie (CCT, Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) werden nachfolgend orientierend dargestellt

- *Arai et al.*[392] kommen anhand der Behandlungsergebnisse von 76 Patienten mit BPS und einem Follow-Up von 3 Monaten zu dem Schluss, dass beide Verfahren (TUMT und ILK) zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität führen, wobei keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Libido und erektile Funktion festzustellen seien. Gleichwohl könnten in beiden Behandlungsgruppen Ejakulationsstörungen nach der Behandlung auftreten, die vor der Behandlung im Beratungsgespräch mit dem Patienten antizipiert werden sollten. Ejakulationsstörungen seien allerdings mit 28.1% häufiger nach TUMT (ILK: 21.6%).

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen [393]

- Der HTA-Bericht der *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)* zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie kommt zu der Bewertung, dass sich die Symptomatik

[391] Witjes WP, Robertson A, Rosier PF, Neal DE, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of noninvasive and minimally invasive treatments in elderly men with lower urinary tract symptoms stratified according to the grade of obstruction. Urology 1997; 50(1): 55-61.

[392] Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. J Urol 2000; 164(4): 1206-1211.

[393] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

und physiologischen Messwerte in einem Zeitraum von 12 Monaten nach Behandlung verbessern, die die TUMT allerdings der TURP unterlegen sei. Die retrograde Ejakulation hingegen komme jedoch seltener bei TUMT als TURP vor, während eine erneute Behandlung häufiger bei TUMT als TURP erforderlich sei.[394]

- Ein kanadischer HTA-Bericht *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* kommt zu dem Schluss, dass die TURP-Behandlung innerhalb von drei Jahren eine größere Effektivität hinsichtlich der Symptomverbesserung zeige als das TUMT-Verfahren. Darüber hinaus gehe die TUMT mit längerer Katheterisierungsdauer als die TURP einher, wobei Angaben zur Signifikanztestung fehlen. Demgegenüber berge das TURP-Verfahren mit 0.5% das Risiko eines TUR-Syndroms, was bei TUMT nicht vorkomme. Die Rate von Bluttransfusionen belaufe sich auf bis zu 8.3%, während bei TUMT Bluttransfusionen nicht erforderlich seien. Die Krankenhausverweildauer bei TURP liege bei zwei bis fünf Tagen, während für die TUMT im ambulanten Setting nur ein halber bis maximal ein Tag zu veranschlagen sei.[395]
- Ein systematischer Review von *Lourenco et al.*[396] mit 549 Patienten zum Vergleich von TUMT und TURP aus sechs RCT von moderater bis schlechter Qualität zieht ein ähnliches Resümee: Im Vergleich zur TURP zeige sich die TUMT im Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und Beeinflussung der maximalen Harnflussrate weniger effektiv, während die Krankenhausverweildauer nach TUMT kürzer sei. Wenn auch präzise Effektschätzungen nicht möglich seien, so weise die TUMT konsistent geringere Komplikationsraten und weniger schwere Nebenwirkungen auf. Zum Vergleich von TUMT und Sham wurden 1209 Patienten aus 11 RCT von moderater und schlechter Qualität eingeschlossen. Die Daten zeigen demnach eine Reduktion der Symptomatik und die Steigerung der Harnflussrate drei Monate nach der TUMT-Behandlung. Die Re-Operationsraten seien unter TUMT geringer als unter Sham, während die Gefahr von Harnverhalt unter TUMT höher sei. Auch hier waren präzise Effektschätzungen bzgl. Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz zur Unterscheidung der beiden Verfahren nicht möglich.

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung und der Datenaggregation in Metaanalysen kann festgestellt werden, dass die TUMT hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik, Lebensqualität und die maximale Harnflussrate der Standardtherapie signifikant unterlegen ist. Die TUMT führt im Vergleich zu Standard aufgrund der ambulanten Durchführbarkeit zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Die Katheterverweildauer ist nach TUMT länger als nach Standard. Es liegen Hinweise vor, dass Ejakulationsdysfunktionen sowie behandlungsbedürftige Blutungen nach TUMT seltener auftreten. Irritative Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfekte und Rekatheterisierungen treten hingegen häufiger als nach Standard auf. Die TUMT kann im Gegensatz zu Standard in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

[394] Agency for Health Research and Quality. Treatments for benign prostatic hyperplasia. Rockville, Maryland: Technology Assessment Program 2004.

[395] The Medical Advisory Secretariat/ Ministry of Health and Long-Term Care. Energy Delivery

Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Toronto, Ontario: Health Technology Policy Assessment 2006.

[396] Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, Vale L, MacLennan G, Fraser C, McClinton S, Wong S, Coutts A, Mowatt G, Grant A. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. Health Technol Assess 2008;12 (35).

- In den vorliegenden Evidenzsynthesen finden sich bezüglich des Vergleichs von TUMT und Standard weitgehend gleichlautende Einschätzungen.
- Im Vergleich zur Scheinbehandlung *(„Sham")* scheint ein Nutzen der TUMT in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik, der Lebensqualität und der max. Harnflussrate vorhanden zu sein. Aufgrund der geringen Nachbeobachtungszeiten fehlen jedoch verlässliche Erkenntnisse zu der Nachhaltigkeit der Therapie und zu ihren unerwünschten Wirkungen. Zudem wurden in den Studien Patienten mit einer dringenden OP-Indikation (Dauerkatheter oder Harnverhalt) ausgeschlossen, so dass über diese Patientengruppen keine Aussagen getroffen werden können.
- Im Vergleich zur Nichtbehandlung *(„Watchful waiting")* finden sich Hinweise auf einen Nutzen der TUMT in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik.
- Im Vergleich zur medikamentösen Behandlung zeigen sich lediglich Hinweise für einen Vorteil der TUMT in Bezug auf die irritative Symptomatik und Lebensqualität.

Der G-BA sieht den Nutzen von TUMT gegenüber einem Sham-Verfahren oder einem kontrollierten Zuwarten nur bedingt als belegt an („Vorgehensweise C" des IQWiG). Langzeitergebnisse insbesondere hinsichtlich der Reinterventionsrate fehlen. Nebenwirkungen (abgesehen von Re-Interventionen) sind seltener als bei TURP. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard bzgl. der Beeinflussung Symptomatik ist nicht belegt.

B-4.10 Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)

B-4.10.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG-Abschlussbericht, S. 426)

Zur Untersuchung der TUNA wurden 4 Studien identifiziert, die zur Kontrolle die TURP, die ILK und die TEAP einsetzten.

Zum Vergleich der TUNA vs. TURP gingen 4 Studien in die Nutzenbewertung ein. Im Hinblick auf die Symptomatik lässt sich weder ein Beleg für einen Vorteil noch für eine irrelevante Unterlegenheit der TUNA gegenüber der Standardbehandlung ableiten. Bezüglich der Lebensqualität ist ein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen nicht belegt. Angaben zur Katheterisierungsdauer lagen nicht vor. Im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer zeigt sich ein Vorteil zugunsten der TUNA. Insgesamt traten nach der Standardbehandlung mehr UEs auf als nach TUNA. Hinsichtlich der Ejakulationsdysfunktionen und Strikturen (nicht schwerwiegendes UE) sowie Erektionsstörungen (UE unklarer Klassifizierung) und behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) liegen Hinweise auf ein häufigeres Auftreten nach einer TURP vor. Reinterventionen (schwerwiegende UE) waren hingegen häufiger nach TUNA notwendig.

Nur 1 Studie verglich die TUNA mit der ILK und der TEAP. Daten zur Katheterisierungsdauer wurden nicht dokumentiert. Für die übrigen im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen liegt kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen vor.

Insgesamt liegt für TUNA im Vergleich zur Standardbehandlung ein Vorteil hinsichtlich der Krankenhausverweildauer vor. Eine mehr als irrelevante Unterlegenheit bezüglich der Beeinflussung der Symptomatik kann jedoch nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

B-4.10.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Die TUNA erreicht eine signifikante Besserung der Symptomatik, der Lebensqualität und des maximalen Harnflusses. Sowohl die Besserung der subjektiven, als auch der objektiven Parameter war weniger stark ausgeprägt als bei der TURP, meist mit statistisch signifikantem

Unterschied. Das Verfahren eignet sich besonders für Patienten mit mäßiger oder ausgeprägter BPH-bedingter Symptomatik und geringgradiger Obstruktion.

Wegen der geringen Nebenwirkungen und Risiken ist TUNA bei Patienten mit hohem anästhesiologischen Risiko möglich.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.10.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der Transurethralen Nadelablation (TUNA oder auch RFNA – Radiofrequenznadelablation) werden Nadelelektroden durch die Harnröhre in das Drüsengewebe der Prostata eingebracht und mittels hochfrequenten Stroms eine Koagulationsnekrose induziert.

Der Eingriff kann in Lokalanästhesie/Analgosedierung und bei korrekter Indikationsstellung somit potenziell ambulant erfolgen.

Evidenz

TUNA vs. Standard

Das IQWiG konnte auf Basis von vier bewerteten RCTs (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA) hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik weder einen Vorteil noch eine irrelevante Unterlegenheit der TUNA gegenüber TURP nachweisen. Die Gleichwertigkeit ist damit ebenfalls nicht belegt. In Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität war in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachzuweisen. Laut IQWiG ist ein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen nicht belegt. Alle Studien wiesen laut Institut Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität auf und waren nicht als Äquivalenz- bzw. Nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert.

Da fünf RCTs in die Nutzenbewertung einfließen konnten, erscheint es für die Bewertung des Verfahrens TUNA nicht notwendig, zusätzliche Arbeiten mit einem ggf. niedrigeren Evidenzniveau heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der vom IQWiG festgestellten methodischen Schwächen der RCTs werden die Ergebnisse von zwei relevanten CCT (Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) jedoch ergänzend dargestellt (dieser wurde vom IQWiG genannt aber nicht in die Bewertung einbezogen):

- *Schatzl et. al. (1997 und 2000)* berichten über einen nicht-randomisierten Vergleich der TURP (n=28 Patienten) mit HIFU (n=20), VLAP (n=15), TUNA (n=15) und TUEVP (n=17) Nach 6-, 12- und 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptomatik. Sechs Wochen nach Durchführung der Behandlung konnte nach TURP und TUEVP die größte Veränderung in Bezug auf den Symptomscore IPSS und die maximale Harnflussrate erreicht werden. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse konnten nach sechs Wochen nicht dargestellt werden. Nach 2 Jahren kam es in der TURP-Gruppe zu einer Verbesserung des IPSS Symptomscores um 13.9 Punkte (Median), unter TUNA um 9.8 Punkte. In den Gruppen kam es zu einer unterschiedlichen Rate an Reinterventionen, in der TURP-Gruppe am niedrigsten (4%), nach TUNA 20%[397] [398]

[397] Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. J Urol. 1997 Jul;158(1):105-10;

[398] Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. Eur Urol. 2000 Jun;37(6):695-701.

- *Minardi et al.* verglichen 2004 in einem nicht-randomisierten Design an n=212 Patienten die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90=, TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Es wird dargestellt, dass nach TURP im Vergleich zu den genannten Methoden den größten therapeutischen Einfluss auf die objektiven Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Die Spannbreite der Ergebnisse in Bezug auf IPSS und Lebensqualität wird dargestellt,[399]

Beide Studien haben gravierende Mängel, insbesondere erfolgte keinerlei Berücksichtigung eventueller Ausgangsunterscheide (Baseline-Adjustierung)

TUNA vs. ILK, TUMT, HIFU, TEAP

- Der Vergleich von TUNA (n=110) mit anderen Verfahren, ILK (n=89) und TEAP (n=94), beruhte auf den Daten eines RCTs *(Kim et al.).* Aufgrund der gravierenden Mängel der Studie können zu den genannten Outcomeparameter keine validen Aussagen getroffen werden.[400]
- In einer vom IQWiG nicht berücksichtigten Arbeit berichten *Ohigashi et al. 2007* von einem 3-armigen kontrollierten Vergleich zwischen TUMT (n=34 Patienten), TUNA (n=29) und HIFU (n=40) mit einem maximalen Follow-Up von bis zu 2 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Outcomeparameter und die Reinterventionsrate wurden nicht festgestellt.[401]

TUNA vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[402]

- Die HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* bewertete das Verfahren TUNA 2006 auf Grundlage eines RCTs mit einem maximalen Follow-Up von 5 Jahren. Es wird berichtet, dass sich in Hinblick auf die Verbesserung des Symptomscores sowie die Reinterventionsrate ein signifikanter Vorteil nach TURP zeigt. Als Vorteil der TUNA wird aufgezeigt, dass das Auftreten eines TURP-Syndromes und die Notwendigkeit einer Bluttransfusion bei der TUNA bisher noch nicht beschrieben wurden. Zudem sei eine ambulante Durchführung des Verfahrens möglich.[403]

[399] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004 Mar;76(1):11-8.

[400] Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH. Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2006; 47(1): 13-19.

[401] Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. Int J Urol. 2007 Apr;14(4):326-30.

[402] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[403] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bewertete die TUNA 2004 auf der Grundlage von 2 RCTs und 2 CCTs und stellt fest, dass TUNA im Vergleich zur TURP die subjektiven und objektiven Outcomeparameter nur in einem geringeren Maße beeinflusst, jedoch vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität erzielt.[404]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Auf der Basis der Daten von 4 randomisiert-kontrollierten Studien und n=450 eingeschlossenen Patienten stellt das Institut fest, dass die TUNA zu einer signifikant geringeren Symptomverbesserung nach 6, 12, 24, und 36 Monaten im Vergleich zur TURP führte, wobei dieser Effekt nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar war (allerdings standen hier nur 33% der Patienten für das entsprechenden Follow-Up zur Verfügung). Hinsichtlich der Lebensqualität fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Nach Anwendung der TUNA kam es signifikant seltener zu Bluttransfusionen, Strikturen und Inkontinenz, in Bezug auf Harnwegsinfekte und Harnretention ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur TURP nachweisen. Zur Krankenhausverweildauer kann aufgrund nicht gleichgerichteter Ergebnisse keine suffiziente Aussage getroffen werden, bei der Rate der Reinterventionen zeigte sich ein Vorteil für die TURP.[405]

Bewertung

- Auf Basis der im IQWiG-Bericht dargestellten Evidenz auf Stufe Ib der Verfahrensordnung des G-BA und der Datenaggregation in Metaanalysen kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen TUNA und TURP bestehen, dieses Ergebnis aber nicht als Nutzennachweis im Sinne der Gleichwertigkeit zu Standard interpretiert werden kann.. Unterschiedliche Ergebnisse von TUNA und Standard hinsichtlich der Lebensqualität lassen sich aus den Studien – bei eingeschränkter Belastbarkeit der Aussagen – nicht ableiten. In Bezug auf die Verbesserung der maximalen Harnflussrate finden sich signifikant bessere Ergebnisse nach TURP. Die Krankenhausverweildauer war nach TUNA kürzer. Es liegen Hinweise auf eine Häufung von Ejakulationsdysfunktionen und Strikturen, erektilen Dysfunktionen und behandlungsbedürftigen Blutungen unter Standard vor. Reinterventionen waren nach TUNA häufiger als nach Standard notwendig.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (drei CCTs der Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) ergeben sich keine wesentlich ergänzenden Aspekte für die Nutzenbewertung der TUNA im Vergleich zu Standard.
- Die vorliegenden Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) stellen mehrheitlich dar, dass die TURP im Vergleich zur TUNA einen ausgeprägteren Einfluss auf die subjektiven und objektiven Outcomeparameter hat. Dagegen wird die ambulante Durchführbarkeit der TUNA und das günstige Nutzen-/Risikoprofil hervorgehoben.
- Die vom IQWiG bewerteten Vergleiche von TUNA, ILK, TUMT, TEAP und HIFU zeigen keine signifikanten Unterschiede; aufgrund grober Mängel der Studien lassen sich diesbezüglich jedoch abschließend keine belastbaren Aussagen treffen.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von TUNA im Vergleich zum Standard als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

[404] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[405] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

B-4.11 Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU])

B-4.11.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG Abschlussbericht, S. 427 und 462, Rapid Report S. 91)

Für den Vergleich HIFU vs. Standardbehandlung (TURP) wurde ein RCT mit geringer Fallzahl und mehr als groben Qualitätsmängeln identifiziert. Aufgrund dieser beiden Aspekte lassen sich aus der Studie keine belastbaren Aussagen ableiten; darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie aus China bei ungewöhnlich langer Krankenhausverweildauer in der TURP-Gruppe und ebenso ungewöhnlich langen Katheterisierungszeiten in beiden Gruppen auf den hiesigen Versorgungskontext fraglich.

Es wurde zusätzlich 1 mehrarmiger CCT identifiziert, in der die HIFU untersucht wurde. Diese Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da beim Vergleich der Gruppen prognostische Faktoren nicht berücksichtigt worden waren.

Für dieses Verfahren konnte letztendlich kein Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie als belegt angesehen werden. Dies hat im Wesentlichen den folgenden Grund: Es lagen keine Studien vor, die in die Nutzenbewertung eingehen konnten.

B-4.11.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wird die HIFU nicht erwähnt.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.11.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der Methode HIFU wird fokussierter, hochfrequenter Ultraschall verwendet, um eine Koagulationsnekrose des Gewebes zu erreichen.

Die Methode kann prinzipiell ambulant in Analgosedierung erbracht werden.

Evidenz

HIFU vs. Standard

Die Update-Recherche identifizierte ein chinesische RCT, die allerdings wegen eklatanter Berichtsmängel, die eine Qualitätsbeurteilung unmöglich machen, keine belastbaren Aussagen lieferte. Die Ergebnisse von zwei CCT – ebenfalls mit methodischen Mängeln - werden daher orientierend dargestellt:

- *Schatzl et. al. (1997 und 2000)* berichten über einen nicht-randomisierten Vergleich der TURP (n=28 Patienten) mit HIFU (n=20), VLAP (n=15), TUNA (n=15) und TUEVP (n=17) Nach 6-, 12- und 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptomatik. Sechs Wochen nach Durchführung der Behandlung konnte nach TURP und TUEVP die größte Veränderung in Bezug auf den Symptomscore IPSS und die maximale Harnflussrate erreicht werden. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse konnten nach sechs Wochen nicht dargestellt werden. Nach 2 Jahren kam es in der TURP-Gruppe zu einer Verbesserung des IPSS Symptomscores um 13.9 Punkte

(Median), unter HIFU um 7 Punkte. In den Gruppen kam es zu einer unterschiedlichen Rate an Reinterventionen, in der TURP-Gruppe am niedrigsten (4%), nach HIFU 15%. [406]

- *Ohigashi et al. berichten* von einem 3-armigen kontrollierten Vergleich zwischen TUMT (n=34), TUNA (n=29) und HIFU (n=40) mit einem maximalen Follow-Up von bis zu 2 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Outcomeparameter und die Reinterventionsrate wurden nicht festgestellt. Die Autoren folgern, dass die initiale Schwere der Symptomatik (IPSS) und max. Harnflussrate einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome minimalinvasiver Therapieverfahren haben.[407]

Aus den Stellungnahmen ergaben sich keine Hinweise auf weitere relevante Studien bzw. Publikationen.

HIFU vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham")* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting")* konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[408]

- Die kanadische HTA-Institution *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* nennt das Verfahren HIFU, aufgrund fehlender vergleichender Studien erfolgte jedoch keine Bewertung.[409]
- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* kommt in Bezug auf die Studie von *Schatzl et al. (2000)* ebenfalls zu der Einschätzung, dass die Behandlungsgruppen nicht vergleichbar seien. Im Ergebnis ergeht daher keine Empfehlung zur Anwendung der HIFU.[410]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* führte 2008 eine Kosten-Nutzenbewertung verschiedener Verfahren im Vergleich zur TURP durch. Die Methode HIFU wird erwähnt, eine Bewertung konnte jedoch aufgrund fehlender vergleichender Studien nicht vorgenommen werden.[411]
- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die Methode HIFU nicht untersucht.[412]

---

[406] Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. Eur Urol 2000; 37(6): 695-701.

[407] Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. Int J Urol. 2007 Apr;14(4):326-30.

[408] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[409] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[410] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[411] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

[412] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

Bewertung

- In Anbetracht der fehlenden Ergebnisdarstellung zur HIFU im IQWiG-Bericht konnten auf dieser Basis keine Aussagen zum Nutzen des Verfahrens getroffen werden.
- Unter Einbeziehung weiterer Evidenz (2 CCTs der Evidenzstufe IIb der Verfahrensordnung) finden sich keine Hinweise auf eine Überlegenheit oder Gleichwertigkeit der HIFU in Bezug auf die Beeinflussung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter im Vergleich zur TURP.
- In den ergänzend herangezogenen Evidenzsynthesen (Evidenzstufe Ia gemäß Verfahrensordnung) wird die HIFU nicht untersucht oder aufgrund der auch in diesem Bericht vorliegenden Primärstudien als der TURP unterlegen dargestellt.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von HIFU im Vergleich zum Standard als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

B-4.12 Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)

B-4.12.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG Abschlussbericht, S. 427)

Auch zur Untersuchung der WIT wurde lediglich 1 CCT identifiziert. Auch diese Studie ging nicht in die Nutzenbewertung ein, da prognostische Faktoren nicht berücksichtigt worden waren.

B-4.12.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Aufgrund der geringen Fallzahl und Fehlen randomisierter Studien ist diese Methode noch nicht beurteilbar.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.12.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der Wasser-induzierten Thermotherapie (WIT) wird durch Einführen eines Katheters, der mit etwa 60° C heißem Wasser durchspült wird, eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.

Das Verfahren kann in lokaler Betäubung durchgeführt werden und ist somit potenziell ambulant erbringbar.

Evidenz

Das IQWiG konnte nur eine kontrollierte Studie identifizieren, die aufgrund von Mängeln nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnte. Diese CCT wird zusammenfassend dargestellt:

- *Minardi et al.* verglichen 2004 die Behandlungsergebnisse nach TURP (n=90), TVP (n=13), TUNA (n=24), ILK (n=71) und WIT (n=13). Es wird dargestellt, dass die TURP im Vergleich zu den genannten Methoden den größten therapeutischen Einfluss auf die objektivierbaren Outcomeparameter (max. Harnflussrate, Restharnvolumen, Reduktion des Prostatavolumens) nehmen kann. Für alle Verfahren wird nach 6 Monaten über eine signi-

fikante Verbesserung berichtet. Bei ILK und WIT werden diese auch nach 24 Monaten noch als veränderungsstabil beschrieben.[413] Die Studie weist gravierende methodische Mängel auf, insbesondere erfolgte keinerlei Berücksichtigung eventueller Ausgangsunterscheide (Baseline-Adjustierung).

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung („Sham“) oder kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) konnten vom IQWiG nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[414]

Die amerikanische HTA-Organisation Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) kam 2004 auf Grundlage von zwei Studien (de la Rosette et al. 2001 und Breda et al. 2002) zu dem Ergebnis, dass es sich bei der WIT um eine Behandlung in Entwicklung („Emerging Therapy“) handelt, vor deren routinemäßigem Einsatz weitere Daten zum Nutzen vorliegen sollten [415]

Im HTA-Bericht des Medical Advisory Secretariat (MAS) Ontario, Canada von 2006 findet die WIT keine Erwähnung[416]

Das National Institute of Health Research (NIHR) benennt in seinem HTA-Bericht die Methode WIT kurz, stellt jedoch keine Ergebnisse dar.[417]

Bewertung

Der G-BA sieht den Zusatznutzen der WIT im Vergleich zum Standard als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

B-4.13 Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)

B-4.13.1 Aussagen / Fazit des IQWiG-Abschlussberichts

(IQWiG Abschlussbericht, S. 427)

Es wurde lediglich 1 Studie zur TEAP identifiziert, in der mehrarmig neben der TEAP die TURP, die ILK und die TUNA untersucht wurden.

Auf Grundlage dieser Studie kann für die im vorliegenden Bericht festgelegten Zielgrößen kein Beleg eines Vorteils zugunsten einer der Behandlungen attestiert werden, da die Studien- und Publikationsqualität außerordentlich mangelhaft ist.

[413] Minardi D, Galosi AB, Yehia M, Cristalli A, Hanitzsch H, Polito M, Muzzonigro G. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. Arch Ital Urol Androl. 2004;76(1):11-8.

[414] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[415] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[416] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[417] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

B-4.13.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Nicht kommentiert, in einer Aufzählung als „(obsolet, experimentell, spezifische Indikation)“ bezeichnet.

In den Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Themas zum Antrag nach § 137c SGB V wurde das Verfahren nicht erwähnt.

B-4.13.3 Nutzenbewertung durch den G-BA

Bei der transurethralen Ethanolablation der Prostata wird durch eine transurethral-endoskopische Injektion von Ethanol in das Prostatagewebe eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.

Das Verfahren kann in lokaler Betäubung durchgeführt werden und ist somit potenziell ambulant erbringbar.

Evidenz

TEAP vs. Standard

Das IQWiG hat eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zur Nutzenbewertung herangezogen, der jedoch grobe Mängel attestiert wurden. Somit konnten keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Nutzens getroffen werden.

TEAP vs. Scheinbehandlung bzw. kontrolliertes Zuwarten

Studien mit Vergleich gegen eine Scheinbehandlung *(„Sham“)* oder kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful Waiting“)* konnten nicht identifiziert werden.

Ergebnisse anderer Evidenzsynthesen[418]

- Die amerikanische HTA-Organisation *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* konnte 2004 keine vergleichenden Studien identifizieren und beschreibt die TEAP daher als *„Emerging therapy“,* die in weiteren Studien evaluiert werden sollte. [419]
- Im HTA-Bericht des *Medical Advisory Secretariat (MAS Ontario)* von 2006 findet die TEAP keine Erwähnung[420]
- Das *National Institute of Health Research (NIHR)* bewertet in seinem HTA-Bericht die genannte Studie von *Kim et al. (2006)*, eine Empfehlung zur Anwendung der TEAP ergeht nicht. Implizit wird eine weitere Untersuchung in Studien gefordert.[421]

[418] Suche in der Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination der Universität York unter Einbeziehung deutsch- und englischsprachiger HTAs, deren Schwerpunkt nicht auf einer ökonomischen Betrachtung der Methode lag. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/

[419] Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment: Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia (2004). http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=search&tid=39

[420] The Medical Advisory Secretariat Ontario, Canada. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia - Health Technology Policy Assessment 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf

[421] NIHR HTA (2008): Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: http://www.ncchta.org/project/1468.asp

- Im systematischen Review von *Lourenco et al. (2008)* wird die TEAP nicht untersucht.[422]

Bewertung

- Unter Einbeziehung der vom IQWiG herangezogenen Studie sind keine belastbaren Aussagen zum Nutzen der TEAP möglich.
- In den ergänzend herangezogenen Evidenzsynthesen wird die TEAP nicht untersucht oder konstatiert, dass die TEAP eine noch nicht ausreichend untersuchte Therapieform darstellt.

Der G-BA sieht den Zusatznutzen von TEAP im Vergleich zum Standard als nicht belegt an. Die Gleichwertigkeit gegenüber Standard ist nicht belegt.

[422] Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2008;337:a449.

B-5 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (Position DKG)

B-5.1 Einleitung

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt auf Basis der in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien. Gerade bei methodischen Unwägbarkeiten, wie sie in der Einleitung des Kapitels zur Nutzenbewertung dargestellt wurden (u.a. Nachweis der Äquivalenz verschiedener Behandlungsmethoden) ist zu prüfen, in wieweit die Relevanz der Erkrankung, der Spontanverlauf ohne Behandlung, die Nutzen und Risiken der alternativen Behandlungsverfahren, die besonderen Aspekte der Behandlung spezifischer Subgruppen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität eine medizinische Notwendigkeit näher begründen können.

Aufgrund der Vielzahl der in diesem Bewertungsverfahren untersuchten Behandlungsmethoden kommt auch der vergleichenden Abwägung der Notwendigkeit der Anwendung der bewerteten Methoden eine gewichtige Rolle zu. Diese Notwendigkeit kann sich aus speziellen Indikationen oder Anwendungsausschlüssen ergeben, die einzelnen Methoden oder Gruppen von Methoden zugrunde liegen. Bei ähnlichem Indikationsspektrum kann auch – sofern keine direkten Vergleiche vorliegen – z. B. mittels indirekter Vergleiche eine abgestufte Betrachtung versucht werden.

Aus Evidenzsynthesen, Leitlinienempfehlungen, Stellungnahmen und nicht zuletzt auch durch die Beteiligung der Fachexperten in der Arbeitsgruppe wurde zudem deutlich, dass einige Verfahren zum Teil verlassen wurden, da sich deren Einsatz als nicht zielführend erwiesen hat, oder weil die Verfahren einen mittlerweile überholten technischen Entwicklungsschritt darstellen. Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit ist daher zweckmäßigerweise auf sektorenübergreifend relevante Verfahren zu beschränken.

Einschränkung der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit auf relevante Verfahren

Hinweise auf eine fehlende Relevanz einiger Verfahren ergeben sich insbesondere aufgrund von Einschätzungen aus Leitlinien der deutschen, europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften *(DGU, EAU, AUA)*.

- Die *DGU* nennt in Ihrer Leitlinie explizit die ILK, die HoLEP, die Laservaporisation (CLAP/PVP/HoLAP), TUMT, TUNA und intraprostatische Stents (letztere werden in diesem Verfahren nicht bewertet). Weiter wird ausgeführt: *„Alle nicht genannten Verfahren (z. B. HIFU, WIT, Ethanol- oder Botulinumtoxininjektionen in die Prostata) […] wurden aufgrund unzulänglicher Datenlage in diesen Leitlinien nicht beurteilt.“* [423]
- Die *EUA* nennt unter den Laserverfahren die ILK, VLAP (unter der Bezeichnung „*Right-angle fibres*“) und die HoLRP, wobei hiermit auch die HoLEP gemeint zu sein scheint, da unter der Beschreibung der operativen Technik eine retrograde Enukleation beschrieben wird. Weiterhin genannt werden TUNA, TUMT und HIFU, wobei letzteres Verfahren nicht empfohlen wird. Eine Einschätzung bzgl. weiterer, nicht genannter Verfahren wird nicht gegeben.[424]

[423] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS, 2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[424] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

- Die *AUA-Leitlinie* nennt als mögliche Therapiealternativen zu Standard die Verfahren TUMT, TUNA, HoLRP, HoLEP, VLAP und CLAP. Unter *„Emerging therapies“* werden die nach Einschätzung der *AUA* noch in Entwicklung befindlichen Therapieformen HIFU, WIT, TEAP und ILK genannt. [425]
- Das Verfahren TmLRP wird in den genannten Leitlinien nicht aufgeführt. Aufgrund des Vorliegens zweier systematischer Reviews und zweier RCTs mit Darstellung von Behandlungsergebnissen, die mit denen der TURP vergleichbar sind, kann jedoch von einer relevanten Therapiealternative ausgegangen werden.

Hieraus ergeben sich folgende Einschätzungen bzgl. der Relevanz der zu bewertenden Methoden:

- Für die Anwendung der Methoden **HIFU, WIT** und **TEAP** konnten in der Nutzenbewertung keine ausreichenden Hinweise oder Belege für einen Nutzen gefunden werden. Nach Einschätzung der Fachgesellschaften sind diese Verfahren in der Anwendung zudem als nachrangig zu bewerten, eine medizinische Notwendigkeit kann somit nicht angenommen werden. In der weiteren Betrachtung werden diese Verfahren daher nicht berücksichtigt. In Bezug auf die Methode HIFU teilen die an den Beratungen beteiligten Fachexperten zudem mit, dass dieses Verfahren von den Herstellern nur noch für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms beworben wird.[426] [427]
- Da sich für die Methode **ILK** Hinweise auf einen Nutzen ergeben haben, wird eine weitere Bewertung der verschiedenen Aspekte der medizinischen Notwendigkeit trotz der in der AUA-Leitlinie vorgenommenen Bewertung als *„Emerging therapy“* auch für dieses Verfahren vorgenommen.
- In Bezug auf die **VLAP** ist festzustellen dass die z. B. in der *EAU-Leitlinie* erwähnte Laserfaser *(„Urolase™“)* laut Angabe der beteiligten Fachexperten nicht mehr erhältlich ist und vom Hersteller nicht mehr beworben wird.[428] Da jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass andere Anbieter ähnliche Geräte und Laserfasern anbieten, wird eine Bewertung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit auch für dieses Verfahren vorgenommen. Das vom IQWiG benannte Verfahren **VLAP-DB** ist eher als eine technische Modifikation der VLAP zu sehen, eine Notwendigkeit für eine getrennte Bewertung besteht nicht.
- Die Methode **HoBNI** wird nur in einer Studie als Vergleichsintervention zur HoLEP genannt und wird ansonsten im IQWiG-Bericht nicht weiter bewertet. Insbesondere liegt kein Vergleich gegen TURP oder TUIP vor. Auch aufgrund der fehlenden Erwähnung in den übrigen Evidenzsynthesen und Leitlinienempfehlungen kann von einer untergeordneten Bedeutung dieser Methode ausgegangen werden und eine weitergehende Bewertung unterbleiben.
- Das IQWiG sowie z. T. die Autoren anderer Evidenzsynthesen haben eine Zuordnung von Studien, die eine Kombination koagulierender und vaporisierender Laserverfahren untersuchen, zu einer Entität **Hybrid-Laser-Therapie** vorgenommen. Aufgrund der Unschärfe der Abgrenzung dieser Entität erscheint eine weitergehende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit nicht sinnvoll, zumal diese in den verschiedenen Leitlinien keine Erwähnung findet.

---

[425] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

[426] Focus Surgery, Inc. Sonablate 500. http://www.focus-surgery.com/index.htm

[427] EDAP TMS. Ablatherm HIFU. http://www.edap-tms.com/en_US/products-services/ablatherm-hifu.html

[428] http://www.gyrusacmi.com/user/display.cfm?display=category&maincat=Urology&catid=13

B-5.2 Relevanz der medizinischen Problematik

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität und sozialen Teilhabe führen kann.

Belastbare Daten zur Prävalenz sind nur näherungsweise zu erhalten. Auf Basis von Studienergebnissen wird angenommen, dass bei den 50 bis 59-Jährigen etwa 20% aller Männer mittlere bis schwere Symptome aufweisen, bei den über 70-Jährigen wird von etwa 40% ausgegangen.

Das benigne Prostatasyndrom stellt keine relevante Todesursache dar.

B-5.3 Spontanverlauf und Behandelbarkeit

In der Regel verläuft das benigne Prostatasyndrom langsam progredient, wobei es individuell zu einer unterschiedlichen Ausprägung der irritativen (z. B. häufiger Harndrang) und obstruktiven Symptome (z. B. unvollständige Blasenentleerung) kommen kann. Insbesondere aufgrund der Obstruktion kann es zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Harnverhalt, Harnstau und den entsprechenden Komplikationen wie Pyelonephritis oder Niereninsuffizienz kommen. Diese Ereignisse sind jedoch selten.

Das benigne Prostatasyndrom weist eine gute Behandelbarkeit auf. Ziel der Behandlung ist die Verbesserung der Symptomatik, das Abwenden von langfristigen Folgeschäden und eine Verbesserung der Lebensqualität.

B-5.4 Stellenwert therapeutischer Alternativen

B-5.4.1 Einleitung

Als therapeutische Alternativen sind zunächst die auch im IQWiG-Bericht genannten Verfahren zu nennen: TURP, Adenomenukleation, TUIP, TUVP und TUVRP. Zudem stellen die in diesem Bericht bewerteten Verfahren untereinander Therapiealternativen dar, wobei zu beachten ist, dass teilweise abgegrenzte Indikationsbereiche bestehen. Weiterhin sind die medikamentöse Therapie und das kontrollierte Zuwarten als weitere Behandlungsansätze zu nennen, die jedoch im Gegensatz zu den operativen bzw. interventionellen Verfahren in der Regel nur bei frühen Stadien der Erkrankung eine Therapiealternative darstellen.

B-5.4.2 Therapiealgorithmus

Die *Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)* stellt in ihrer aktuellen S2-Leitlinie die therapeutischen Optionen dar und gibt Hinweise zu deren abgestufter Anwendung im Sinne eines Therapiealgorithmus. Es wird jedoch betont, dass jeder Therapie eine adäquate Diagnostik vorausgehen müsse und die Therapie individuell anzupassen und dem Indikationsbereich der einzelnen Medikamente bzw. Verfahren entsprechend anzuwenden sei (siehe **Abb. 1**):[429]

[429] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (2009). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

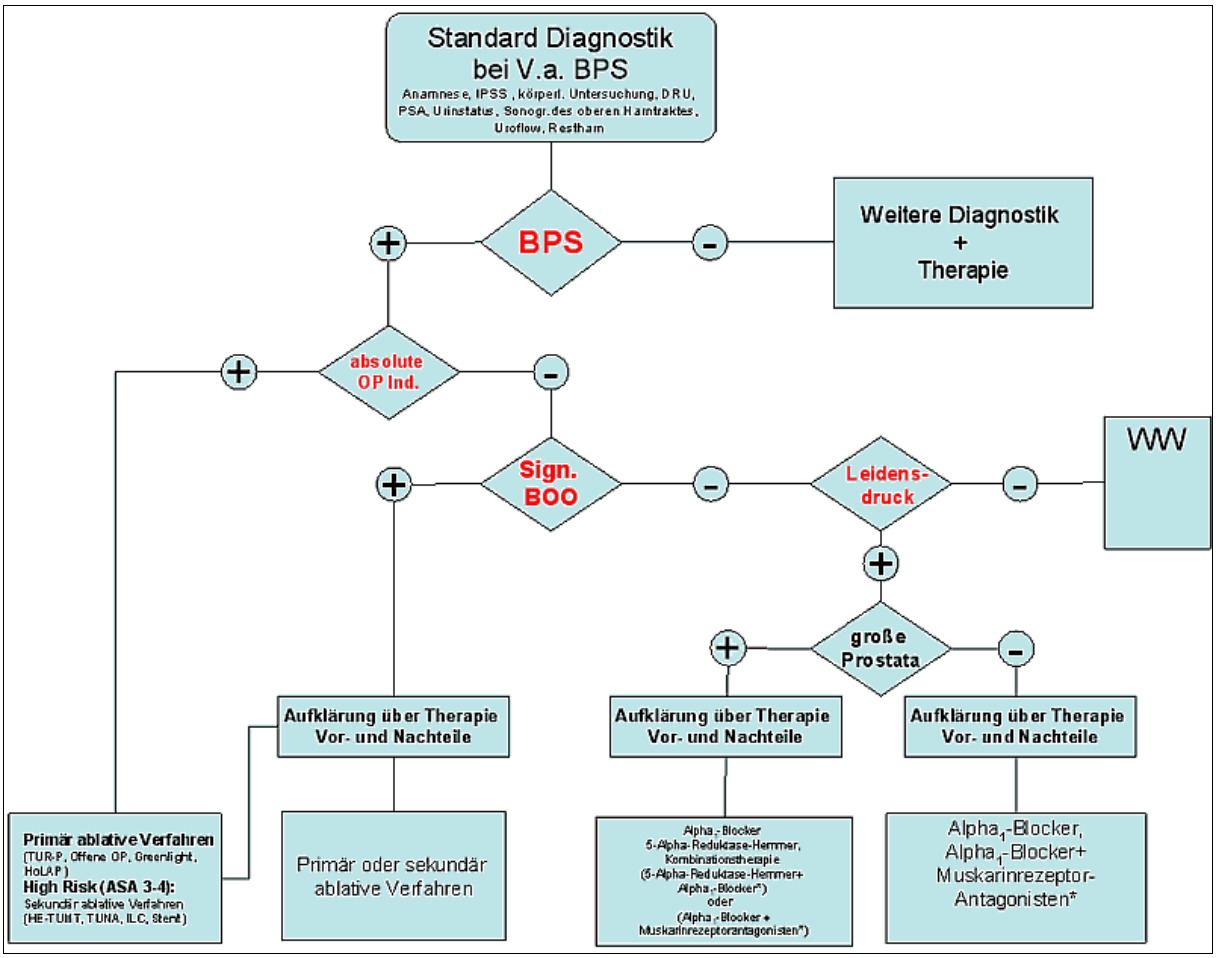

Abbildung 14: Therapiealgorithmus zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (laut *Deutscher Gesellschaft für Urologie*)

B-5.4.3 Konservative Therapie

Eine konservative Therapie sollte laut *DGU* nur erfolgen, wenn keine signifikante Blasenauslassobstruktion (BOO) besteht und folgende absolute OP-Indikationen nicht gegeben sind:

- rezidivierender Harnverhalt
- rezidivierende Harnwegsinfektionen
- konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien
- Harnblasenkonkremente
- Dilatation des oberen Harntraktes, eingeschränkte Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz durch die Obstruktion

Insbesondere die interindividuell unterschiedliche Einschätzung der Beeinträchtigungen durch die Erkrankung (Leidensdruck) bestimmen laut DGU, ob ein kontrolliertes Zuwarten *(„Watchful waiting“)* angezeigt sein kann (ggf. mit Modifikationen des Lebensstils) oder eine medikamentöse Therapie einzuleiten ist.

Prinzipiell stehen zur medikamentösen Therapie folgende Substanzgruppen zur Verfügung (ggf. auch in Kombination; Phytotherapeutika werden in der Leitlinie nicht empfohlen):

- α1-Adrenozeptorantagonisten (z. B. Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin)

- 5-α-Reduktase-Hemmer (z. B. Dutasterid, Finasterid)
- Muskarinrezeptorantagonisten (z. B. Tolterodin)

Hinsichtlich der Anwendung der α1-Adrenozeptorantagonisten stellt die *DGU* auf Basis randomisierter Studien fest, dass diese keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Blasenauslassobstruktion haben, aber zur Symptomreduktion und symptomatischen Progressionshemmung bei Patienten mit BPS geeignet sind. Die 5-α-Reduktase-Hemmer sind laut *DGU-Empfehlungen* zur Symptomreduktion und zur Progressionshemmung hinsichtlich Symptomen und Komplikationen geeignet. Ein bedeutsamer Einfluss auf den Obstruktionsgrad durch eine Therapie mit 5-α-Reduktasehemmern wird nicht gesehen. Die *DGU* sieht die Indikation der Muskarinrezeptorantagonisten hauptsächlich in der Behandlung der irritativen Symptomatik des BPS, eine Monotherapie wird nicht empfohlen.

B-5.4.4 Operative und interventionelle Therapie

Bei Vorliegen der o. g. absoluten OP-Indikationen verspricht nur die operative Versorgung eine rasche Linderung der Beschwerden bzw. eine Abwendung potentiell komplikationsreicher Folgen der höhergradigen Obstruktion. In diesem Fall werden Verfahren empfohlen, die zu einer primären Ablation führen (v.a. TURP sowie vaporisierende und resezierende Laserverfahren).

Liegt keine absolute Indikation vor, so ist unter Abwägung des persönlichen Leidensdrucks und unter Berücksichtigung objektivierbarer Parameter (Größe der Prostata, max. Harnflussrate, Ergebnisse der urodynamischen Untersuchung) nach Aufklärung über die verschiedenen möglichen operativen bzw. interventionellen Verfahren gemeinsam mit dem betroffenen Patienten eine Therapieentscheidung zu treffen.

Die Größe der Prostata und der Grad der Obstruktion stellen Entscheidungskriterien hinsichtlich der Eignung der Therapieverfahren dar. Darüber hinaus sind folgende entscheidungsrelevante Aspekte zu berücksichtigen:

- Beeinflussung der obstruktiven und irritativen Symptomatik
- Allgemeinzustand des Patienten, Narkosefähigkeit
- Invasivität der Methode, Blutungs- und Transfusionsrisiko, Auftreten unerwünschter Ereignisse
- Rezidivrate bzw. Versagen des operativen/interventionellen Verfahrens
- Ambulante Durchführbarkeit

Im Kapitel zu den medizinischen Grundlagen sowie den einzelnen Kapiteln der Nutzenbewertung werden die verschiedenen Verfahren kurz dargestellt. Zum Teil ergeben sich hieraus bereits Hinweise auf spezifische Indikationsstellungen und Patientengruppen. Im Folgenden wird aufgrund der o.g. Kriterien eine Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Verfahren vorgenommen:

Beeinflussung der obstruktiven und irritativen Symptomatik

Aufgrund der in der Einleitung des Kapitels zur Nutzenbewertung dargestellten Problematik des Nachweises der Äquivalenz bzw. höchstens irrelevanten Unterlegenheit der alternativen Verfahren sind die Aussagen zum Nutzen in Bezug auf die Verbesserung der subjektiven und objektiven Outcomeparameter mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Unter Hinzuziehung weiterer Evidenz und den Einschätzungen aus anderen HTA-Berichten konnte teilweise eine höhere Ergebnissicherheit erreicht werden.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die primär ablativen Verfahren (TURP, TVP, TUEVRP, Adenomenukleation, **CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP**) zu ei-

nem rascheren Wirkungseintritt führen, während dieses bei den sekundär ablativen, in der Regel koagulierenden Verfahren später erfolgt (VLAP, ILK, TUMT, TUNA). Dies hat auch einen Einfluss auf die Katheterisierungsdauer, die bei den primär ablativen Verfahren in der Regel kürzer ist. Für die Verfahren **CLAP, PVP, HoLRP, HoLEP** und **TmLRP** konnte diesbezüglich auch ein Vorteil gegenüber Standard nachgewiesen werden.

Diese Aspekte können bei der Auswahl des Verfahrens eine Rolle spielen und eine medizinische Notwendigkeit begründen.

Allgemeinzustand des Patienten, Narkosefähigkeit

Insbesondere bei Vorliegen relevanter kardiopulmonaler Vorerkrankungen oder eines reduzierten Allgemeinzustandes kann eine Allgemeinanästhesie als zu risikoreich erscheinen. In diesem Fall kann sich eine medizinische Notwendigkeit für Verfahren begründen, die aufgrund der geringeren Schmerzhaftigkeit in lokaler Betäubung ggf. in Kombination mit einer Analgosedierung durchführbar sind. Nach Einschätzung der Autoren der entsprechenden Studien und Meinung der Fachexperten handelt es sich um folgende koagulierende Verfahren: **TUMT, TUNA** (für die **ILK und HoBNI** sind ebenfalls Anwendungen in Lokalanästhesie beschrieben).

Invasivität des Verfahrens, Blutungs- und Transfusionsrisiko, Auftreten unerwünschter Ereignisse

Hierbei ist zu bedenken, dass die Entwicklung der weniger invasiven Verfahren insbesondere aufgrund der nicht unerheblichen Risiken der TURP erfolgte, wobei relativierend zu bemerken ist, dass bei Anwendung der TURP die schwerwiegenden Komplikationen (wie z. B. das TUR-Syndrom oder transfusionspflichtige Blutungen) aufgrund technischer Modifikationen und Innovationen ebenfalls rückläufig sind:

Komplikation	Häufigkeit
TUR–Syndrom [a)]	1,1%
Blutung (Transfusion) [a)]	3,6%
Operative Revision/Nachkoagulation [a)]	5,4%
Harnwegsinfektionen [a)]	3,7%
Letalität [a)]	0,24%
Letalität im Zusammenhang mit TURP [a)]	0,09%
Retrograde Ejakulation [b)]	60-90%
Erektile Dysfunktion [c)]	9,8%
Harninkontinenz [b)]	bis 10%

[a)] Angaben laut Qualitätsreport der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (2002)[430]
[b)] Angaben laut AWMF-Leitlinie der DGU[431]
[c)] Angaben laut AUA-Leitlinie[432]

Tabelle 1: Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse nach TURP

[430] Qualitätsreport der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (2002): http://info.bqs-online.de/outcome/14n1/Buaw-2002-14n1-qm-09.pdf

[431] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Therapie des Benignen Prostata-Syndroms (BPS). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/043-035.htm

[432] AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment Recommendations (2003). http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph

Für folgende Verfahren kann auf Basis der vorliegenden Evidenz von einem belegten (z. T. methodenimmanenten) Vorteil gegenüber TURP in Bezug auf ein selteneres Auftreten unerwünschter Ereignisse ausgegangen werden:[433]

Komplikation	Methoden mit Vorteilen gegenüber TURP
TUR – Syndrom	**Alle**[#]
Blutung (Transfusion)	**VLAP, ILK, HoLEP, TUMT, TUNA, PVP, TmLRP**[434]
Operative Revision/Nachkoagulation	*
Harnwegsinfektionen	*Häufigeres Auftreten nach **ILK** und **TUMT**, im Übrigen kein Nachweis von signifikanten Unterschieden*
Letalität	*Kein Nachweis von signifikanten Unterschieden*
Letalität im Zusammenhang mit TURP	
Retrograde Ejakulation	**VLAP, Hybrid-Laser-Therapie, ILK, TUMT, TUNA, CLAP**[1)]
Erektile Dysfunktion	**ILK, TUNA**
Harninkontinenz	*Kein Nachweis von signifikanten Unterschieden*

[#] Methodenimmanent
* Hierzu wird im IQWiG-Bericht keine Aussagen getroffen
[1)] Angaben hierzu werden lediglich in einer von 4 Studien gemacht

Tabelle 2: Verfahren mit Vorteilen gegenüber TURP in Bezug auf ein selteneres Auftreten unerwünschter Ereignisse

Rezidivrate bzw. Versagen des operativen/interventionellen Verfahrens

In einigen Studien zeigte sich, dass die Reinterventionsrate insbesondere bei den koagulierenden Alternativverfahren tendenziell höher ist (das IQWiG fand für folgende Verfahren Hinweise oder Belege: **VLAP, Hybrid-Laser-Therapie, ILK, TUNA**). Dies erschließt sich auch pathophysiologisch, da bei die koagulierenden, sekundär ablativen Verfahren zu einem geringeren Gewebeabtrag führen, während mit der TURP (und anderen resezierenden Verfahren) ein größerer Gewebeabtrag möglich ist, welcher insbesondere das Wiederauftreten einer relevanten Obstruktion unwahrscheinlich macht.

In der Praxis muss jedoch eine Abwägung zwischen langfristiger Wirksamkeit, unerwünschten Ereignissen und dem Risiko einer Reintervention vorgenommen werden. Nicht alle Patienten werden sich nach Aufklärung über Nutzen und Risiken notwendigerweise für das langfristig wirksamste Verfahren entscheiden, wenn dieses mit höheren Risiken verbunden ist und dafür eine möglicherweise höhere Reinterventionsrate des Alternativverfahrens in Kauf nehmen.

Ambulante Durchführbarkeit

Die ambulante Durchführbarkeit eines Eingriffes ist zum einen vom Allgemeinzustand und Risikoprofil des betreffenden Patienten abhängig, zum anderen ist die Invasivität des Verfahrens zu berücksichtigen. Ein hohes Risiko für Nachblutungen etwa kann eine Überwachungspflicht begründen, die einer ambulanten Durchführung entgegensteht. Eine adäquate Betreuung nach dem Eingriff zuhause, eine Erreichbarkeit des Behandlers in Notfällen sind ebenfalls

[433] Siehe IQWiG-Abschlussbericht Seite 419 und IQWiG-Rapid Report S. 142, Ergänzungen sind in der Tabelle kommentiert.

[434] Rieken M, Ebinger MN, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. World J Urol 2010; 28 (1): 53-62.

wichtige Kriterien. Zudem sind die Besonderheiten der verschiedenen Gesundheitssysteme zu beachten.

Nach dieser Maßgabe können die Verfahren **TUMT** und **TUNA** in Deutschland regelhaft als ambulant durchführbar gelten. Hierbei ist zu bemerken, dass sich bei beiden Verfahren die Notwendigkeit einer Katheterisierung ergeben kann (bei TUMT sogar regelhaft). In einigen Studien wurde auch eine ambulante Durchführung der **ILK und der HoBNI** beschrieben.

B-5.4.5 Vergleich der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren untereinander

Direkte Vergleiche

Alle Verfahren wurden in vergleichenden Studien mit Standard (i.d.R. TURP) als Vergleichsintervention untersucht. Bei den Verfahren **CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP), TUNA, ILK** zeigte sich in RCTs und Meta-Analysen, dass sich die Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Symptomatik (IPSS) in einem aus klinischer Perspektive ähnlichen Bereich bewegen. Auf die Probleme, dies auch statistisch zu belegen wurde bereits in der Einleitung zur Nutzenbewertung hingewiesen. Für **VLAP** liegen Hinweise auf eine deutliche Unterlegenheit gegenüber Standard und CLAP vor, so dass diese Methode als nachrangig bezeichnet werden muss.

Für zwei Methoden (**TUMT** und **VLAP**) liegen Vergleiche zu einer Schein- *(„Sham")* und/oder Nichtbehandlung *(„Watchful waiting")* vor. Zudem wurden einige Methoden direkt gegeneinander *(„Head-to-head")* verglichen:

- **CLAP vs. VLAP:** Hierbei fanden sich Hinweise auf eine bessere Beeinflussung der Symptomatik, eine geringere Rezidivrate und eine höhere maximale Harnflussrate nach CLAP.
- **ILK vs. TUMT:** Aufgrund der methodischen Mängel, insbesondere in Bezug auf die Ergebnisdarstellung können keine belastbaren Aussagen in Bezug auf diesen Vergleich getroffen werden.
- **ILK vs. TUNA:** Aufgrund der methodischen Mängel, insbesondere in Bezug auf die Ergebnisdarstellung können keine belastbaren Aussagen in Bezug auf diesen Vergleich getroffen werden.
- **HoLRP vs. VLAP:** Aufgrund der methodischen Mängel, insbesondere in Bezug auf die Ergebnisdarstellung können keine belastbaren Aussagen in Bezug auf diesen Vergleich getroffen werden.
- **PVP vs. HoLAP:** Diesem Vergleich lag nur eine Studie zugrunde, in dem sich keine relevanten Unterschiede zwischen diesen beiden Behandlungsmethoden zeigte.
- **TUMT vs. TUNA:** Aufgrund der methodischen Mängel, insbesondere in Bezug auf die Ergebnisdarstellung können keine belastbaren Aussagen in Bezug auf diesen Vergleich getroffen werden.
- **TUMT vs. HIFU:** Aufgrund der methodischen Mängel, insbesondere in Bezug auf die Ergebnisdarstellung können keine belastbaren Aussagen in Bezug auf diesen Vergleich getroffen werden.

In mehrarmigen Studien wurden z. T. weitere Vergleichsgruppen geführt, eine statistische Testung jedoch nur gegen Standard vorgenommen. Es ist aufgrund der eingeschränkten Zahl und der eingeschränkten methodischen Qualität dieser und der vorgenannten Vergleiche nicht möglich, eine differenzierte Rangfolge der Verfahren in Hinblick auf Wirksamkeit und das Nutzen-/Risikoprofil zu erstellen.

Indirekte Vergleiche

Bei indirekten Vergleichen werden die Behandlungsergebnisse aus Studien, in denen die betreffenden Verfahren keine direkten Vergleichsinterventionen waren, gegenübergestellt. Diese Vergleiche weisen inhärente methodische Probleme auf, und können somit nur orientierende Hinweise auf die Bandbreite des erwartbaren Behandlungseffektes liefern.

In Bezug auf subjektive (AUA-Score/IPSS) und objektive Outcomeparameter (max. Harnflussrate) hat die amerikanische Fachgesellschaft *AUA* einen solchen indirekten Vergleich im Rahmen ihrer Leitlinienerstellung vorgenommen: [435]

Symptomenscore (IPSS):

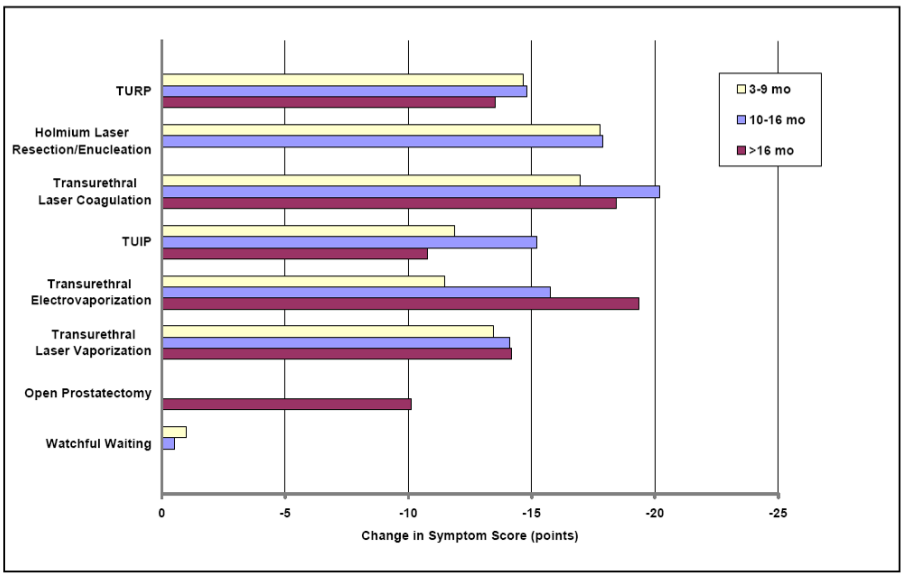

Abbildung 15: AUA Guideline 2003: AUA Symptom Index score improvements for surgical therapies by duration of follow-up. (mo=months)

[435] http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chapt_3_appendix.pdf

Im Vergleich dazu werden auch die Ergebnisse der medikamentösen Therapie dargestellt:

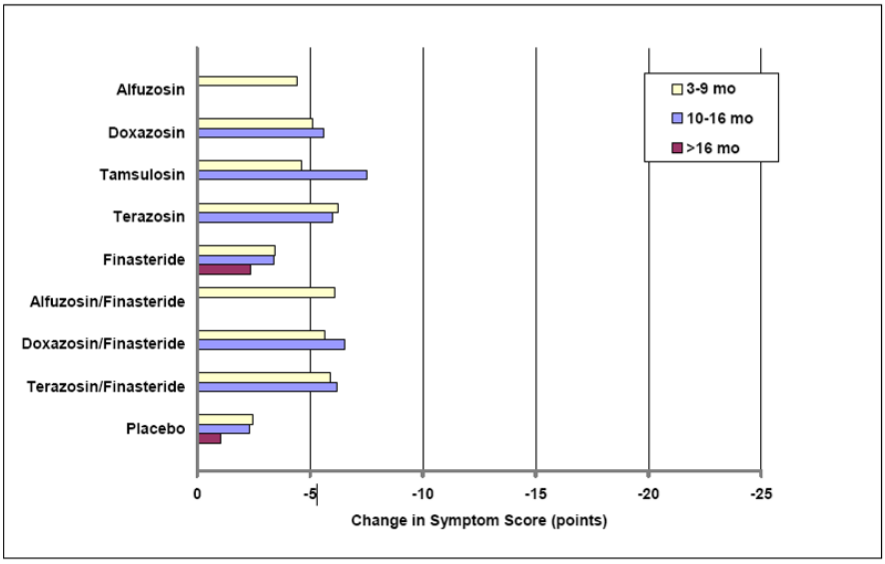

Abbildung 16: AUA Guideline 2003: AUA Symptom Index score improvements for medical therapies by duration of follow-up. (mo=months)

Maximale Harnflussrate:

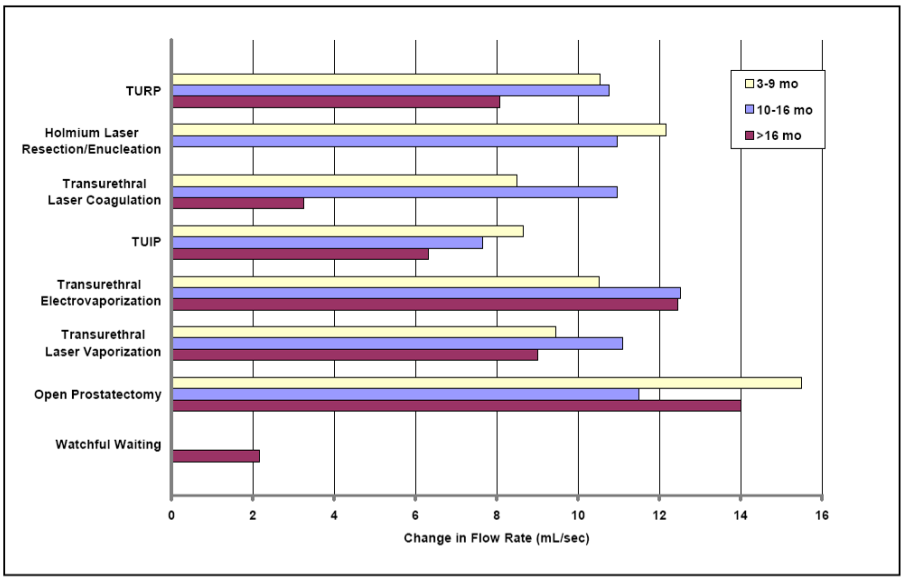

Abbildung 17: AUA Guideline 2003: Peak urinary flow-rate improvements for surgical therapies by duration of follow-up. (mo=months)

Im Vergleich dazu werden auch die Ergebnisse der medikamentösen Therapie dargestellt:

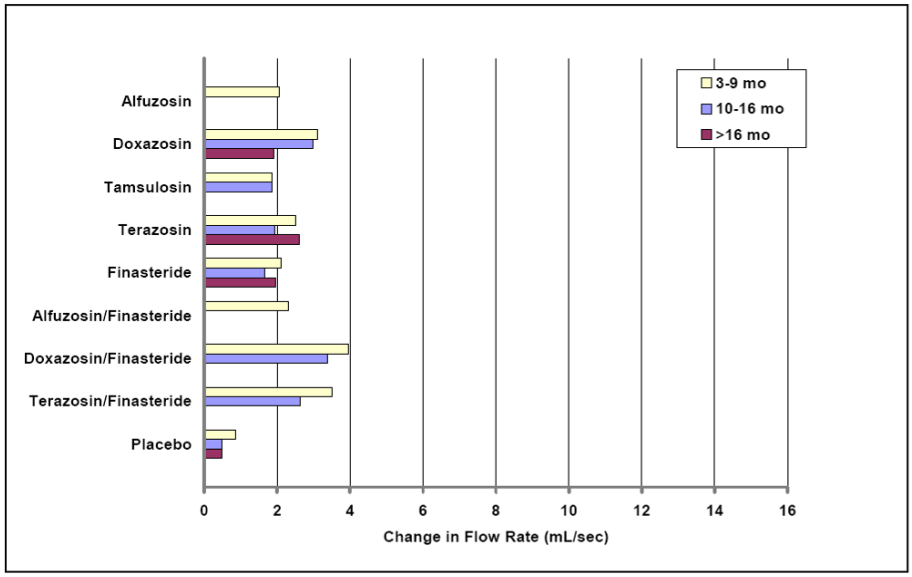

Abbildung 18: AUA Guideline 2003: Peak urinary flow-rate improvements for medical therapies by duration of follow-up. (mo=months)

Diese Darstellungen illustrieren insbesondere, dass alle nichtmedikamentösen Verfahren einen wesentlich ausgeprägteren Einfluss auf Symptomatik und max. Harnflussrate als die medikamentöse Behandlung haben.

Für diesen Bericht lassen sich auf Basis der vom IQWiG bewerteten Studien die relativen Veränderungen der irritativen und obstruktiven Symptomatik im Sinne eines indirekten Vergleiches ebenfalls darstellen (es wurden nur Studien mit AUA-Score/IPSS berücksichtigt und gemäß der eingeschlossenen Patientenzahl gewichtet):

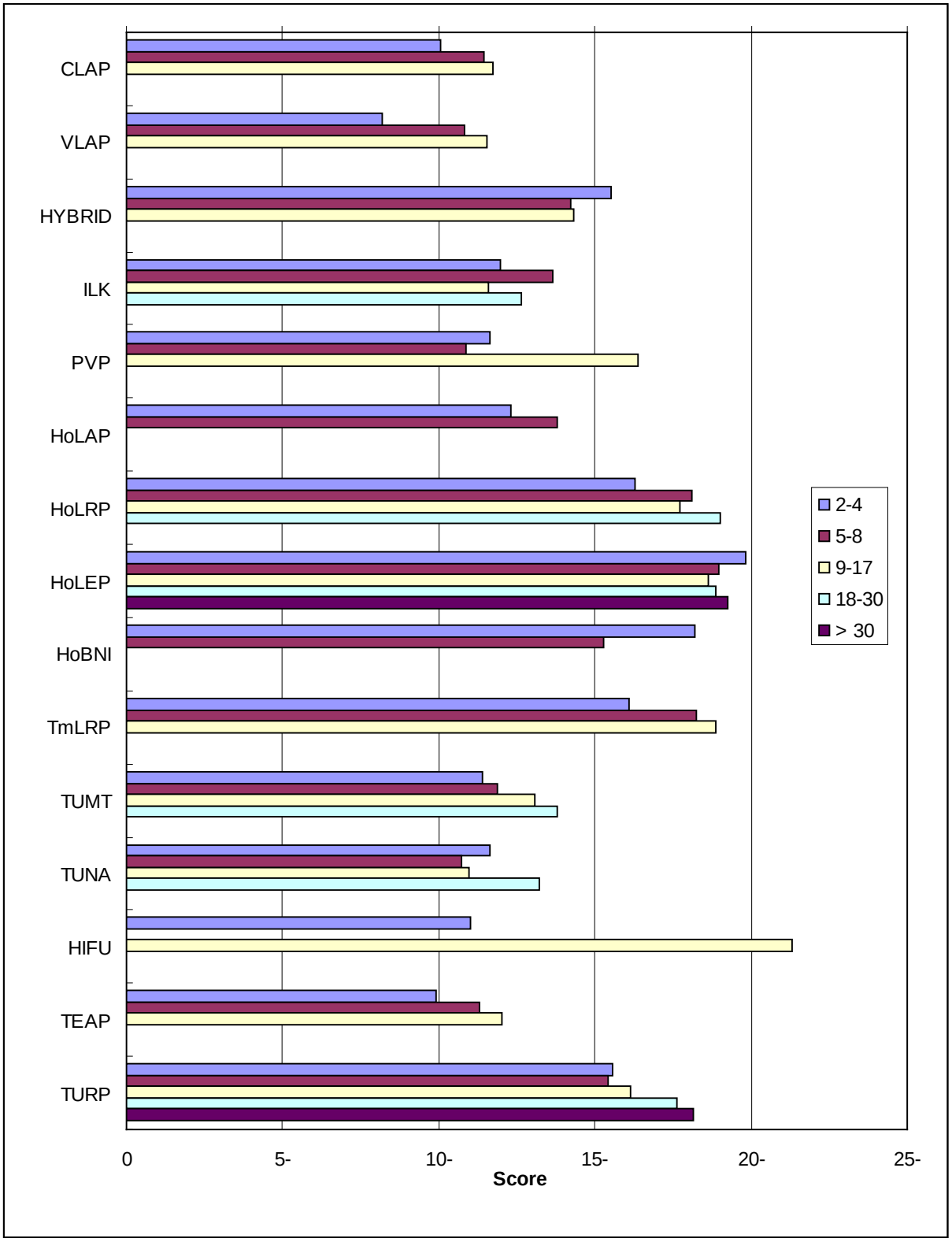

Abbildung 19: Veränderungen der irritativen und obstruktiven Symptomatik (IPSS- bzw. AUA-Score) im Vergleich zum Ausgangswert zu verschiedenen Follow-Up Zeiträumen (In dieser Darstellung wurden die Mittelwerte der Differenzen über alle Studien pro Verfahren nach Studiengröße gewichtet zusammengefasst. Die Veränderungen über die verschiedenen Follow-Up Zeiträume sind farblich dargestellt. In der Legende geben die Ziffern zur Erläuterung der farblichen Markierung die Follow-Up-Zeiträume in Monaten an).

Im IQWiG Bericht findet sich ebenfalls die Darstellung eines indirekten Vergleiches einiger Methoden zu Standard und Scheinbehandlung (Rapid-Report S. 146). Hierbei wurde der IPSS-Wert nach 6 und 12 Monaten betrachtet:

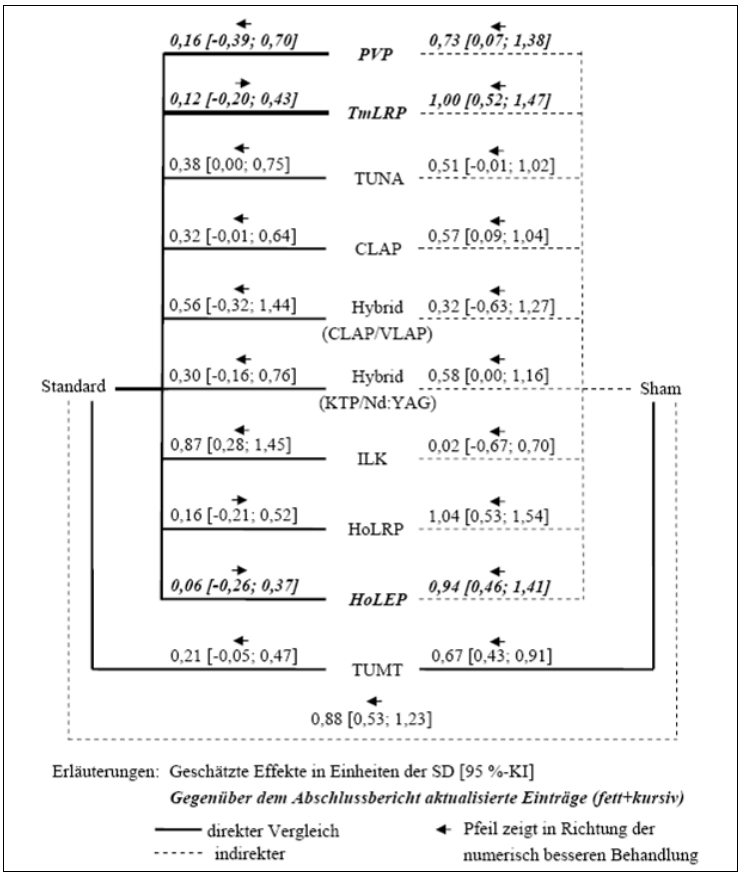

Abbildung 20: Schematische Darstellung der indirekten Vergleiche der Prüfverfahren gegenüber Standard und Scheinbehandlung *(„Sham")*

Zusammenfassend erlaubt keiner dieser indirekten Vergleiche eine leistungsrechtlich belastbare hierarchische Gewichtung der Verfahren im Vergleich zueinander oder zu den Standardverfahren.

Zusammenfassende Darstellung

Kriterium erfüllt

Kriterium teilweise erfüllt (siehe Anmerkungen)

Kriterium nicht erfüllt

Methode		Positive Nutzen-bewertung [a]	Medizinische Notwendigkeit			Ambulante Durchführ-barkeit [d]
			Relevante Therapie-alternative [b]	Vorteile in Bezug auf uner-wünschte Ereignisse [c]	Vorteile für Sub-gruppen [d]	
CLAP						
VLAP		1)	3)		7)	
Hybrid-Laser-Therapie			4)		8)	
ILK			5)		7)	
PVP						
Holmium-Laser	**HoLAP**	2)		6)	9)	
	HoLRP			6)		
	HoLEP					
	HoBNI					
TmLRP						
TUMT		1)			7)	
TUNA					7)	
HIFU				6)	7)	
WIT				6)	7)	
TEAP				6)	7)	

[a] siehe Kapitel 4
[b] siehe Kapitel 6.1
[c] siehe Kapitel 6.4
[d] siehe Kapitel 6.5

[1] Hinweise auf einen Nutzen v.a. gegenüber kontrolliertem Zuwarten bzw. Scheinbehandlung
[2] Eingeschränkte Evidenzbasis für die Nutzenbewertung
[3] Es existieren Hinweise darauf, dass diese Methode verlassen wurde
[4] Aus medizinisch-fachlicher Sicht stellt die „Hybrid-Laser-Therapie“ keine abgegrenzte Entität dar
[5] Wird in einer Leitlinie (AUA) als *„Emerging therapy“* bezeichnet
[6] Methodenimmanent weisen alle untersuchten Verfahren einen Vorteil gegenüber TURP auf, da es bei diesen nicht oder nur in Einzelfällen zu einem TUR-Syndrom kommen kann
[7] Die koagulierenden Verfahren können regelhaft auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen eingesetzt werden
[8] Sofern die VLAP-Komponente dominiert, gelten die Ausführungen zu koagulierenden Verfahren
[9] Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse anderer Kontaktlaserverfahren (CLAP) ist anzunehmen

Tabelle 3: Übersichtsdarstellung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der bewerteten Methoden

B-5.5 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

Spezifische Patientengruppen, bei denen die Anwendung der Standardverfahren besondere Risiken birgt, weisen in der Regel einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren auf:

1. Hohes Lebensalter
2. Schwerwiegende Begleiterkrankungen (v.a. kardiopulmonal)
3. Gerinnungsstörungen (insbesondere Einnahme von Antikoagulantien)

Ad 1 und 2): Bei der TURP kann es aufgrund der Spülung mit hypotoner Lösung zum sog. TUR-Syndrom kommen, das mit einer hypotonen Hyperhydratation einhergeht. Hierbei kommt es zu Verschiebungen innerhalb des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts des Körpers. Ältere Patienten und insbesondere Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen können diese Veränderungen schlechter kompensieren. Die alternativen Verfahren weisen methodenimmanent im Falle der vaporisierenden und koagulierenden Verfahren (**CLAP, VLAP, PVP, HoLAP, TUMT, TUNA**) kein Risiko und im Falle der resezierenden bzw. enukleierenden Laserverfahren (**HoLRP, HoLEP, TmLRP**) ein sehr viel geringeres Risiko für ein TUR-Syndrom auf.

Auch können ausgeprägte Einschränkungen der Narkosefähigkeit (für eine Allgemeinanästhesie und/oder eine regionale Anästhesie) die Durchführung einer Behandlung in lokaler Betäubung notwendig machen, welche bei den Verfahren **TUMT** und **TUNA**, **ILK und HoBNI** beschrieben ist. Nicht zuletzt stellt eine Blutung, insbesondere wenn diese eine Transfusion notwendig macht, für einen älteren und/oder multimorbiden Menschen eine größere Belastung dar.

Ad 3): Die sekundär ablativen, koagulierenden Verfahren (**VLAP, ILK, TUMT, TUNA**) weisen ein nur sehr geringes Blutungsrisiko auf. Eine Anwendung ist daher auch bei antikoagulierten Patienten oder solchen mit einer genuinen Gerinnungsstörung möglich. Bei den vaporisierenden und resezierenden Laserverfahren liegen für **PVP, HoLRP und TmLRP** Studienergebnisse vor, die Hinweise auf eine sichere Anwendbarkeit dieser Methoden auch bei Vorliegen von Gerinnungsstörungen liefern. [436] [437]

Als weitere spezifische Patientengruppe sind jüngere Patienten mit BPS zu nennen, bei denen der Erhalt der antegraden Ejakulation und der erektilen Funktion einen besonderen Stellenwert darstellt. Insbesondere bei den sekundär ablativen Verfahren (**VLAP, ILK, TUMT und TUNA**) kommt es seltener zu Ejakulationsstörungen als nach TURP, jedoch konnte das IQWiG auch für die **Hybrid-Laser-Therapie** und **CLAP** Hinweise für ein geringeres Auftreten einer retrograden Ejakulation als nach Standard finden.

Patienten mit einer sehr ausgeprägten Vergrößerung der Prostata sind nicht mit allen Verfahren behandelbar. Die *EUA* sieht bei den Standardverfahren die TURP für Prostatae mit einem Volumen von 30-80 ml und die Adenomenukleation bei einem Volumen von 80-120 ml als indiziert an.[438] In einer Studie konnte für das Verfahren **PVP** gezeigt werden, dass diese Me-

[436] Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005; 48(6): 965-971

[437] Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. J Endourol 1997;11(4):291-3.

[438] EUA - Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2009). http://www.uroweb.org/fileadmin/count.php?f=fileadmin%2Ftx_eauguidelines%2F2009%2FFull%2FBPH.pdf

thode bei Prostate > 80 ml ebenfalls zum Einsatz kommen kann.[439] Zudem wird die **HoLEP** als Alternative zur Adenomenukleation bei großen Prostatae (> 100 ml) genannt.[440]

Patienten mit einer Demenz können die Nachbehandlung nur eingeschränkt unterstützen. Insbesondere eine längerdauernde Katheterisierung mit einem Spülkatheter kann Probleme aufwerfen. In einer Arbeit konnte in Bezug auf das Verfahren PVP dargestellt werden, dass eine kürzere Katherterverweildauer, wie sie bei vielen der unter Beratung stehenden Verfahren im Vergleich zur TURP gegeben ist, vorteilhaft sein kann.[441]

[439] Ruszat R, Wyler S, Seifert HH, Reich O, Forster T, Stief CG, Sulser T, Bachmann A. Photoselektive Vaporisation der Prostata: Erfahrungen mit Prostataadenomen >80 cm3. [Photoselective vaporization of the prostate: experience with prostate adenomas >80 cm3]. Urologe A 2006; 45 (7): 858-64.

[440] Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100gm: a randomised prospective trial of 120 patients. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1465-9.

[441] Kuwahara Y, Otsuki H, Nagakubo I, Horiba M. [Photoselective vaporization of the prostate in severe heart disease or dementia patients who are not candidates for TUR-P]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2008; 99 (6): 688-93.

B-6 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (Position GKV-SV/KBV)

B-6.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Das benigne Prostatasyndrom zählt zu den häufigen Erkrankungen und weist eine mit dem Alter zunehmende Inzidenz auf (38/1000 Männer/Jahr in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre, Naderi et al. 2004). Die Prävalenz prostatabezogener Symptome bei über 70-Jährigen beträgt etwa 40% (Lourenco et al. 2008). Die Mortalität des benignen Prostatasyndroms wird in der AUA-Guideline von 2005 mit 0,26/100.000 angegeben.

Ein Großteil der Betroffenen kann konservativ behandelt werden. In geeigneten Fällen reicht eine alleinige abwartende Beobachtung der Symptomatik aus, was darauf gründet, dass sich bei bis zu 30% der Patienten eine moderate Beschwerdesymptomatik auch ohne Behandlung wieder zurück bildet (Wasson 1995). Häufig wird die konservative Behandlung medikamentös durchgeführt, entweder zur Linderung irritativer Symptome oder aber durch eine Reduktion der Prostatavergrößerung z. B. mittels Alpha-Reduktase-Inhibitoren.

B-6.2 Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Bei einem Teil dieser Patienten versagen die konservativen Therapieansätze oder sind von vornherein nicht indiziert wie beispielsweise bei Harnverhalt, Harnstau oder Blasensteinen. Für diese Fälle können die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) und die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) sowohl stationär als auch ambulant als GKV-Leistung durchgeführt werden. Die TURP gilt als Methode der Wahl.

Nachteil der TURP ist das Nebenwirkungsprofil, das neben Inkontinenz (~3 %), Ejakulations- (~30-60 %) und Erektionsstörungen (~10 %), Infektionen, Irritationen, Retention und Strikturen (~3 %) auch potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie Blutungen (3,6 % laut Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, BQS-Report 2002, 8 % laut Guideline der American Urological Association (AUA)) und das TUR-Syndrom (1,1 % in Deutschland, 2 % international laut BQS-Report 2002) umfassen. Insgesamt wird die Häufigkeit ernster Nebenwirkungen immerhin mit 10-15 % angegeben (Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, KCE-Report 2009).

Bei der transurethralen Inzision der Prostata (TUIP) ist nicht die weitgehende Ausschälung das Ziel, sondern es sollen durch das Einschneiden von Blasenhals und Prostata die obstruktiven Symptome behoben werden. Sie kommt nur zur Behandlung kleiner Prostatae mit einem Volumen von unter 30 ml in Frage. Aufgrund der geringeren Invasivität treten hierbei insgesamt weniger Nebenwirkungen auf. Blutungen gelten als Rarität, allerdings kann es bei dieser Methode auch zum TUR-Syndrom kommen. Die Rate an Re-Interventionen ist wesentlich höher als bei der TURP.

Alternativen zu diesen beiden Behandlungsverfahren sind insbesondere für solche Patientengruppen notwendig, bei denen weder eine TURP noch eine TUIP durchgeführt werden kann. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn

1. schwere Begleiterkrankungen vorliegen, die wegen der mit der TURP verbundenen Risiken wie transfusionspflichtige Blutungen und TUR-Syndrom oder wegen des mit dem Eingriff verbundenen Narkoseverfahrens (Intubationsnarkose bzw. Spinalanästhesie) eine Kontraindikation darstellen.
2. die mögliche Einschränkung der Lebensqualität durch nicht lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Störungen der Sexualfunktion nicht in Kauf genommen werden soll.

Für die Behandlung des benignen Prostata-Syndroms stehen mit der TURP bzw. der TUIP wirksame kurative und palliative Therapien in der GKV zur Verfügung. Die medizinische Notwendigkeit für ein zusätzliches Therapieverfahren im Sinne der zuvor erwähnten Anforderungen kann nur für Methoden bestätigt werden,

- für die entweder der Nutzen in den unter 1. und 2. genannten Situationen nachgewiesen ist,
- oder für die der Nutzen generell größer ist als der der TURP.

Allein die Tatsache, dass grundsätzlich eine alternative Therapie wünschenswert ist, begründet dagegen noch nicht die medizinische Notwendigkeit.

Für die folgenden nichtmedikamentösen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms konnte kein ausreichender Nutzenbeleg festgestellt werden, weshalb durch den G-BA keine medizinische Notwendigkeit gesehen wird:

- transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA)
- interstitielle Laserkoagulation der Prostata (ILK)
- Holmium-Laser-Ablation der Prostata (HoLAP)
- Holmium-Laser-Blasenhals-Inzision (Bladder Neck Incision, HoBNI)
- Hybridlasertherapie Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser mit Neodymium yttrium aluminium garnet (KTP:NdYAG) oder CLAP/VLAP
- fokussierter Ultraschall (High intensity focussed ultrasound, HIFU)
- wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)
- transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)

Für alle diese Verfahren ist aufgrund ihrer generell geringeren Invasivität plausibel, wenn auch unzureichend belegt, dass sie ein geringeres Risiko als die TURP aufweisen. Für keines dieser Verfahren ist jedoch belegt, dass diesen möglichen Vorteilen nicht ein relevanter Nachteil in der Wirksamkeit (klinische Outcome-Kriterien) gegenüber steht.

Für die folgenden Verfahren konnte ebenfalls kein verlässlicher Nutzenbeleg und damit auch keine grundsätzliche medizinische Notwendigkeit festgestellt werden. Für die beiden erstgenannten Verfahren wurden allerdings Studien identifiziert, die derzeit durchgeführt werden und eine Verbesserung der Erkenntnislage erwarten lassen. Für die drei letztgenannten gibt es Vergleiche mit einer Sham-Behandlung mit einem wenn auch nicht ausreichenden Hinweis darauf, dass ein Nutzen vorliegen könnte. Dies ist im Kapitel zur Nutzenbewertung näher ausgeführt.

- Kontaktlaser Ablation der Prostata (CLAP)
- photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)
- Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)
- Thulium-Laser-Resektion (TmLRP)
- Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)

Für einige Verfahren konnten ausreichende Nutzenbelege identifiziert werden (s. Kapitel zur Nutzenbewertung).

Die beiden Holmium-Laser-Verfahren Holmium-Laser-Resektion (HoLRP) und Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP) bieten gegenüber der Standardbehandlung Vorteile bei der Dauer von stationärem Aufenthalt und Katheterisierung. Ein TUR-Syndrom tritt bei beiden Holmium-Laser-Verfahren nicht auf, sofern keine osmotisch korrigierten Lösungen verwendet werden. Zusätzlich gibt es bei der HoLRP Hinweise für eine günstigere Beeinflussung der Lebensqua-

lität im Vergleich zu TURP. Diesen Vorteilen stehen keine relevanten Nachteile bzgl. der klinischen Outcome-Kriterien gegenüber.

Im Unterschied zur TURP ist beim Laserresektionsverfahren HoLRP eine Histologiegewinnung jedoch nur unvollständig möglich. Bei der Untersuchung von über 10.000 durch TURP behandelten Patienten fanden Reich et al. (2008) immerhin bei 9,8 % der Patienten ein initiales Prostatakarzinom, so dass diese Einschränkung für bestimmte Patientengruppen bedeutsam sein kann. Insgesamt ergibt sich bei dem vorhandenen Nutzenbeleg aufgrund der beschriebenen Vorteile eine medizinische Notwendigkeit der HoLRP.

Die HoLEP ist dem Standardverfahren (bei großen Prostatae muss die HoLEP mit der Adenomektomie verglichen werden) bezüglich transfusionspflichtiger Blutungen überlegen. Die Möglichkeit zur Histologiegewinnung ist hier gegeben. Da der Nutzen belegt ist, wird daher auch eine medizinische Notwendigkeit der HoLEP bei der oben beschriebenen Patientengruppe gesehen. Diese beiden Holmium-Laser-Verfahren können auch insofern eine Alternative zum bisherigen Standard darstellen, als die persönliche Präferenz des Patienten (z. B. kürzerer stationärer Aufenthalt und kürzere Katheterisierungsdauer) Berücksichtigung finden kann. Im Falle der HoLRP müsste dann allerdings auf eine vollständige Histologiegewinnung weitgehend verzichtet werden können.

B-6.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

Die Risiken und die Einschränkung der Lebensqualität durch die unerwünschten Wirkungen der TURP waren wesentliche Motivation zur Entwicklung der oben genannten neueren Verfahren. Diese Parameter finden daher auch bei der Betrachtung der Studienlage durch das IQWiG besondere Beachtung. Von einem echten Vorteil eines Verfahrens hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils kann jedoch nur gesprochen werden, wenn es sich um ein nachgewiesenermaßen nützliches Verfahren handelt.

Die folgenden spezifischen Situationen sind dabei zu bedenken:

- Medizinische Kontraindikationen
- Patientenpräferenzen
    - Verminderung des Risikos der retrograden Ejakulation
    - Ambulante Durchführung
    - Kurzer stationärer Aufenthalt
    - Kurze Katheterisierungsdauer
    - Generelle Vorteile bei Nebenwirkungen unter Inkaufnahme anderer Nachteile (bezüglich der Inkontinenz zeigen sich bei keinem derjenigen neuen Verfahren mit ausreichendem Nutzen Vorteile gegenüber dem Standard)

Für die Patientengruppe mit umfangreicher Ko-Morbidität (Hoch-Risiko-Patienten) könnte ein schonendes Verfahren wie z. B. die TUMT prinzipiell Behandlungsoptionen eröffnen, die ohne dieses Verfahren nicht bestünden. Gerade die Patientengruppe der Hoch-Risiko-Patienten ist allerdings in den der Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Studien nicht berücksichtigt.

Für die Patientenpräferenzen der Verminderung potenzieller Nebenwirkungen, z. B. Ejakulationsstörungen, wäre, insbesondere bei jüngeren Patienten zu gewährleisten, dass die Rezidivrate und Reinterventionsrate (möglicherweise mit dann intensiveren Maßnahmen) auch langfristig in einem tolerablen Bereich bleibt. Hierzu sind mehrjährige Nachbeobachtungszeiten erforderlich, die für die TUMT in nicht ausreichendem Maße vorliegen.

Den Versorgungsnotwendigkeiten dieser spezifischen Patientengruppen und ihrer Präferenzen wird mit den unter 7.2 zuletzt genannten Verfahren, für die ein Nutzen nachgewiesen

werden konnte, Rechnung getragen. Weitere Verfahren, deren Nutzen nicht belegt ist, sind nicht erforderlich. Verfahren, bei denen gewisse Hinweise auf einen Nutzen vorliegen jedoch kein verlässlicher Nutzenbeleg, sollten aus versorgungsethischen Gründen ausschließlich im Rahmen geeigneter vergleichender Studien mit Berücksichtigung aller relevanter Patientengruppen und ausreichender Nachbeobachtung angewendet werden.

B-7 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position DKG)

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik bei den Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität und sozialen Teilhabe führen kann.

Die Therapie des BPS kann prinzipiell medikamentös oder operativ/interventionell erfolgen. Die Indikation zur Anwendung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und des Grades der Obstruktion unter Berücksichtigung von individuellen Befundkonstellationen, Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen gestellt.

Inhalt dieses Berichtes ist die Bewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms im Vergleich zur „Standardtherapie“ (vornehmlich der transurethralen Resektion der Prostata – TURP).

Aus medizinisch fachlicher Sicht ist folgende Gruppierung der Therapieverfahren sinnvoll (Vergleichsinterventionen der „Standardtherapie“ *kursiv*):

- resezierende Verfahren: *TURP*, HoLRP, HoLEP, TmLRP, *Adenomenukleation, TUVRP*
- vaporisierende Verfahren: HoLAP, CLAP, PVP, *TUVP*
  ► Hybrid-Laser-Therapie
- koagulierende Verfahren: TUMT, ILK, TUNA, VLAP/VLAP DB, HIFU, WIT, (TEAP)
- sonstige: *TUIP*, HoBNI, VLAP-DB

Bei den bewerteten Therapieverfahren wird der Eingriff in der Regel transurethral, d.h. durch die Harnröhre durchgeführt (bei der ILK ist auch ein transperinealer Zugang beschrieben, bei der HIFU wird die Ultraschallsonde rektal platziert). Bei den resezierenden und den vaporisierenden Verfahren und der Enukleation wird primär Gewebe abgetragen, während bei den koagulierenden Verfahren eine Nekrose erzeugt wird. Diese führt erst im zeitlichen Verlauf zu einem Gewebeabtrag. Als zugrundeliegende Energieformen kommen Hitze, Mikrowellen, Ultraschall, Hochfrequenzstrom, Laser oder eine Ethanolinjektion zum Einsatz.

Als eine Grundlage der Nutzenbewertung im G-BA lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) sowie eine Update-Recherche in Form eines Rapid Reports vor. Das IQWiG hat hierbei unter „Standardtherapie“ diverse Verfahren eingeschlossen, denen jeweils ein unterschiedliches Wirkprinzip zugrunde liegt (Enukleation, Resektion, Vaporisation). Dies wird als wenig zielführend angesehen, da nicht ersichtlich wird, warum die in ihrem Wirkmechanismus z. T. gänzlich unterschiedlichen Verfahren allein aufgrund der gemeinsam verwendeten Energieform (hochfrequenter Strom) zusammengefasst wurden. Zudem unterscheidet sich die Adenomenukleation als offenes Operationsverfahren deutlich von den endoskopischen Verfahren in der Standardgruppe. Da die TURP jedoch in der Mehrzahl der Studien die Vergleichsintervention darstellte und das IQWiG z. T. Sensitivitätsanalysen durchgeführt hat, um einen Einfluss der als kritisch zu bewertenden Vergleiche zu prüfen, scheint dies keinen wesentlichen Einfluss auf das Fazit des Berichtes gehabt zu haben.

Vom IQWiG wurden 16 verschiedene Verfahren identifiziert, wobei aus medizinisch-fachlicher Sicht lediglich 12 klinisch relevante und abgrenzbare Verfahren in Frage kommen: Die Verfahren VLAP DB und HoBNI können mangels Relevanz und abgrenzbarer Ergebnisse nicht weiter bewertet werden. Die vom Institut – wie auch teilweise durch andere HTA-Institutionen –

vorgenommene Aufnahme einer Entität „Hybrid-Laser-Therapie“ erscheint aus medizinisch-fachlicher Sicht kritisch, da die Definition uneinheitlich ist und wiederum andere Autoren die jeweils vorliegenden Studien unter der dominierenden Behandlungskomponente (CLAP oder VLAP) subsumieren.

Das Institut hat eine Bewertung der einzelnen Verfahren vornehmlich auf Grundlage von 64 Studien (63 randomisierte Studien, 1 kontrollierte Studie) vorgenommen und dabei die Auswirkungen auf die irritative und obstruktive Symptomatik, unerwünschte Ereignisse (UE) und auf Aspekte der Lebensqualität untersucht.

Das IQWiG konnte für keines der untersuchten 16 Verfahren ein Nutzen im Vergleich zu Standard belegen, da das Vorliegen ähnlicher Behandlungsergebnisse (d.h. kein Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes) aufgrund methodischer Erwägungen nicht als Äquivalenznachweis gewertet wurde. Für etliche der bewerteten Verfahren konnten zwar Hinweise oder Belege für eine im Vergleich zum Standard geringere peri- und postoperative Morbidität und ein geringeres Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie Blutung und Ejakulationsdysfunktion gefunden werden, dies reicht laut Institut jedoch nicht aus, um einen Nutzen der Verfahren zu belegen. Da für zwei Verfahren (TUMT und VLAP) Ergebnisse aus Studien mit einem Vergleich gegenüber einer Scheinbehandlung bzw. kontrolliertem Zuwarten vorlagen, in denen sich eine Überlegenheit dieser Methoden darstellte, wurde vom IQWiG für diese Verfahren ein Nutzen festgestellt. Aufgrund indirekter Vergleiche wird dies auch für zwei Holmium-Laserverfahren (HoLRP, HoLEP) und die Resektion mit einem Thulium-Laser (TmLRP) angenommen. Der Vorteil einer kürzeren Krankenhausverweildauer wurde bei den meisten Verfahren anerkannt.

Über den IQWiG-Bericht hinaus wurden die Ergebnisse und Empfehlungen aus Evidenzsynthesen (systematischen Übersichten und HTA-Berichten) extrahiert. Punktuell war es zudem notwendig, auf nicht randomisierte, kontrollierte Studien (CCTs) zurückzugreifen, um bei Vorliegen gleichlautender Aussagen weitere Hinweise auf den Nutzen oder im umgekehrten Falle auf mögliche Risiken zu erhalten. Auch aus den Leitlinien der deutschen, europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften, denen eine umfangreiche Literaturbewertung und ein strukturierter Konsensfindungsprozess zugrunde lagen, konnten Hinweise auf den Stellenwert der Methoden abgeleitet werden. Hierbei zeigte sich, dass einige Verfahren mehrheitlich als noch nicht etabliert angesehen werden (*„Emerging therapies“:* HIFU, WIT, TEAP), bei einem anderen Verfahren (VLAP) ergaben sich Hinweise darauf, dass dieses verlassen wurde.

In Bezug auf die Problematik eines Äquivalenznachweises in Studien, die hierfür primär nicht ausgelegt waren, kommen die Autoren der Evidenzsynthesen sowie der den jeweiligen Bewertungen zugrunde liegenden Primärstudien bei Vorliegen statistisch nicht signifikant differierenden Behandlungsergebnissen zu dem Schluss, dass sich diese Ergebnisse im klinischen Kontext in einem ähnlichen Bereich bewegen *(„similar“, „equivalent“).* Eine solche Einschätzung erscheint in Anbetracht der Notwendigkeit einer Entscheidungsfindung angemessener, da die vom IQWiG geforderten Nichtunterlegenheits- oder Äquivalenzstudien im Bereich der nichtmedikamentösen Verfahren bisher unüblich sind und das Vorliegen solcher Studien auch in absehbarer Zukunft nicht anzunehmen ist.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Symptomatik kann zusammenfassend festgehalten werden, dass von den als relevant erachteten Verfahren ein in Bezug auf die Beeinflussung der Symptomatik mit der TURP vergleichbares Behandlungsergebnis für die Methoden CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP, ILK und TUNA angenommen werden kann. Das Verfahren VLAP zeigte im direkten Vergleich zur TURP signifikant schlechtere Ergebnisse, auch gegenüber CLAP fanden sich Hinweise auf eine Unterlegenheit, so dass dieses Verfahren trotz der nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber kontrolliertem Zuwarten als nachrangig bezeichnet werden muss. Beim Verfahren TUMT zeigen sich gegenüber Standard ebenfalls schlechtere Behandlungsergebnisse, aufgrund der Überlegenheit gegenüber Schein- und Nichtbehandlung sowie der medikamentösen Therapie und eines günstigen Nutzen-

/Risikoprofils besitzt dieses Verfahren jedoch einen Stellenwert als wenig invasives und ambulant durchführbares Therapieverfahren.

Mangels ausreichend aussagefähiger Direktvergleiche der Methoden untereinander kann eine Rangfolge der Methoden nach Maßgabe ihrer Wirksamkeit oder des Nutzen-/Risikoprofils nicht erstellt werden. Unter Hinzuziehung indirekter Vergleiche, wie sie auch vom IQWiG angestrengt wurden, kann jedoch vermutet werden, dass die Holmium-Laserverfahren HoLRP und HoLEP und die Thulium-Laser-Resektion (TmLRP) die Symptomatik vergleichsweise stärker positiv beeinflussen als die anderen bewerteten Verfahren. Für HoLEP wird auch bei stark vergrößerten Prostatae eine Anwendungsmöglichkeit gesehen, während für die Anwendung der anderen Verfahren diesbezüglich z. T. Limitationen bestehen.

Die untersuchten Alternativverfahren wurden auch deshalb entwickelt, da bei Anwendung der Standardtherapie TURP einige seltene, aber lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können. Insbesondere sind hier Blutungen und das sogenannte TUR-Syndrom zu nennen. Bei letzterem kommt es zu einem Übertritt von Spülflüssigkeit in das Kreislaufsystem des Patienten. Aufgrund der Kreislaufbelastung und bedingt durch Elektrolytverschiebungen kann dies zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die untersuchten Alternativverfahren weisen methodenimmanent kein oder ein sehr viel geringeres Risiko für diese beiden wichtigen Komplikationen auf. Dies kann einen Einsatz dieser Verfahren insbesondere bei älteren oder multimorbiden Patienten begründen. Auch können Verfahren mit einem minimalen Blutungsrisiko bei Patienten mit Gerinnungsstörungen bzw. unter Einnahme von Antikoagulantien angewendet werden.

Für einige der Verfahren konnte zudem gezeigt werden, dass es seltener zu einer Störung der Ejakulation (sog. retrograde Ejakulation in die Harnblase) kommt. Die erektile Dysfunktion tritt nach TURP laut Angaben der amerikanischen Fachgesellschaft *AUA* in 9.8% der Fälle auf. Für die Verfahren ILK und TUNA fanden sich Hinweise auf ein selteneres Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses. Insbesondere bei jüngeren Patienten können die genannten Aspekte in die Entscheidungsfindung mit einfließen.

Die Verfahren TUMT und TUNA können in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit zusätzlicher Gabe von Schmerzmitteln und Sedativa) durchgeführt werden, für die Verfahren ILK und HoBNI wurde dies ebenfalls beschrieben. Dies kann wiederum bei älteren und multimorbiden Patienten einen bedeutenden Vorteil darstellen, da bei allen Verfahren der Standardgruppe sowie den übrigen als relevant erachteten Vergleichsinterventionen eine Allgemein- oder Regionalanästhesie notwendig ist.

Zusammenfassend lassen sich in Bezug auf Nutzen und medizinischer Notwendigkeit folgende Aussagen treffen:

Für folgende Methoden liegen ausreichend Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinischen Notwendigkeit vor:

- **CLAP, ILK, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP, TUMT, TUNA**

Folgende Methode ist als nachrangig anzusehen, da Hinweise auf einen Nutzen nur gegenüber kontrolliertem Zuwarten existieren, sich gegenüber Standard und einem weiteren Verfahren (CLAP) jedoch Hinweise auf eine Unterlegenheit finden:

- **VLAP**

Folgende Verfahren stellen keine in der Literatur einheitlich definierte, abgrenzbare Entität dar, somit kann eine Bewertung hierzu nicht erfolgen:

- **Hybrid-Laser-Therapie, VLAP-DB**

Bei folgenden Methoden liegen in der zusammenfassenden Betrachtung keine ausreichenden Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit vor:

- **HIFU, WIT, TEAP, HoBNI**

B-8 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position GKV-SV/KBV)

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik sowie der Obstruktion in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität führen kann.

Die Therapie kann prinzipiell medikamentös oder operativ/interventionell erfolgen. Die Indikation zur operativ/interventionellen Therapie wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und der Komplikationen gestellt.

Als derzeitiger operativ/interventioneller Therapiestandard wird die TURP, die Adenomektomie und die TUIP angesehen, die alle Bestandteil des vertragsärztlichen Leistungskatalogs der GKV sind. Die am häufigsten eingesetzte TURP weist ein Nebenwirkungsprofil auf, das von den in 30-60% auftretenden Ejakulationsstörungen bis zu den mit 3,6% zwar selten auftretenden aber potenziell lebensbedrohlichen Blutungen reicht. Dies hat zu dem Wunsch geführt, nebenwirkungsärmere und weniger invasive Therapiealternativen zu entwickeln.

Von den im G-BA bewerteten Verfahren hat der überwiegende Teil ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als der Therapiestandard. Um einen Nutzen gegenüber dem Therapiestandard zu belegen, muss eine alternative Methode mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil entweder eine Gleichwertigkeit im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard aufweisen, oder aber zumindest einer Nichtbehandlung überlegen sein. Das Vorhandensein eines günstigeren Nebenwirkungsprofils allein kann also noch nicht zu einer positiven Nutzenbewertung führen.

Eine Gleichwertigkeit gegenüber dem Therapiestandard weisen allerdings nur zwei der analysierten Verfahren auf, dies sind die HoLRP und die HoLEP. Hinweise für einen Vorteil gegenüber einer Nicht-Behandlung liegen für TmLRP, TUMT und VLAP zwar vor, allerdings liegen zu Fragen des Nebenwirkungsprofils und der Reinterventionsrate noch keine ausreichenden Belege aus Studien vor, so dass der G-BA für diese Verfahren noch zu keiner abschließenden Beurteilung kommen konnte.

Für alle übrigen Verfahren konnte aus der derzeit vorliegenden Evidenz keine Wirksamkeit und damit auch kein Nutzen ermittelt werden. Diese sind die transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA), die interstitielle Laserkoagulation der Prostata (ILK), die Holmium-Laser-Ablation der Prostata (HoLAP), die Holmium-Laser-Blasenhals-Inzision (Bladder Neck Incision, HoBNI), die Hybridlasertherapie Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser mit Neodymium yttrium aluminium garnet (KTP/Nd:YAG) oder CLAP/VLAP, der fokussierte Ultraschall (High intensity focussed ultrasound, HIFU), die wasserinduzierte Thermotherapie (WIT), die transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP), die Kontaktlaser Ablation der Prostata (CLAP) und die photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP). Für die beiden letztgenannten Verfahren ist in absehbarer Zeit allerdings mit Studien zur Beantwortung der Frage des Nutzens zu rechnen.

Die Verfahren, für die ein Nutzen im oben genannten Sinne nachgewiesen werden konnte, sind insofern auch notwendig, als sie eine nebenwirkungsärmere Alternative zum bisherigen Standard darstellen. So kommt es bei Anwendung der HoLEP oder HoLRP zu einer Risikoverminderung bei annähernd gleicher Wirksamkeit.

Für die Verfahren TmLRP, TUMT und VLAP ist die Frage nach der Notwendigkeit aufgrund der Unsicherheiten in der Nutzenbewertung noch nicht abschließend zu beantworten.

Den Versorgungsnotwendigkeiten spezifischer Patientengruppen und ihrer Präferenzen wird mit den Verfahren, für die ein Nutzen nachgewiesen werden konnte, Rechnung getragen. Weitere Verfahren, deren Nutzen nicht belegt ist, sind weder erforderlich, noch wäre eine Verbesserung der Versorgung spezifischer Patientengruppen hierdurch zu erwarten.

Zusammenfassend lassen sich nach Abwägung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit folgende Aussagen treffen:

Für folgende Methoden liegen ausreichend Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinischen Notwendigkeit vor:

- **HoLRP, HoLEP**

Bei folgenden Methoden konnte aus der vorliegenden Evidenz kein Nutzen und keine medizinische Notwendigkeit ermittelt werden, doch es sind in absehbarer Zeit Studien zu dieser Fragestellung zu erwarten:

- **CLAP, VLAP, PVP, TmLRP, TUMT**

Bei folgenden Methoden liegen keine Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit vor:

- **Hybrid Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT, TEAP**

B-9 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit (Position PatV)

Nach der Ausbildung des benignen Prostatasyndroms (BPS) am Patienten wird im Allgemeinen nach entsprechender Indikation mit einer medikamentösen Therapie begonnen. Eine derartige Behandlung der Patienten kann subjektiv feststellbare Verbesserungen erzielen. Diese Verbesserungen können kurzzeitig oder auch langfristig wirksam sein. Sie sind aber von begrenzter Intensität und haben keinen kurativen Charakter. Meistens schreitet die Erkrankung mit zunehmendem Alter jedoch langsam fort und erfordert später intensivere Maßnahmen.

Das BPS kann ursächlich auf Grund von obstruktiven und irritativen Veränderungen und Symptomen im Zusammenhang mit der jeweiligen Größe der Prostata bedingt sein. Es umschreibt eine Erkrankung, die patientenabhängig unterschiedliche Form und Umfang haben kann. Die Beschwerden äußern sich u.a. im häufigen Harndrang, einem schwachen Harnstrahl oder Harnverhalt. Daraus können sich weitere Komplikationen und Folgeerkrankungen entwickeln.

Als Standardbehandlung hat sich die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) bewährt. Die erzielbaren für den Patienten spürbaren und objektiv messbaren Verbesserungen sind auch langfristig deutlich und allgemein als gut zu bewerten. Mit der Anwendung der TURP sind jedoch einige Voraussetzungen, Nebenwirkungen und Risiken verbunden, die präoperativ entsprechende Abwägungen, Entscheidungen und Maßnahmen erfordern. Von maßgeblichem Einfluss sind dabei objektive Bedingungen wie:

- allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten und Vorerkrankungen
- Ausmaß der obstruktiven und irritativen Veränderungen
- Größe der Prostata
- Alter des Patienten
- Patienten mit gerinnungshemmenden Medikamenten

Darüber hinaus ergeben sich weitere Ziele, Wünsche, Forderungen und Bedingungen, die sowohl objektiv als auch subjektiv, entsprechend den Voraussetzungen des Patienten, jeweils unterschiedlich akzentuiert das weitere Vorgehen beeinflussen:

- Vermeidung von Inkontinenz
- Aufrechterhaltung der Sexualfunktionen
- geringe Krankenhaus-Aufenthaltszeit
- kurzfristige Wirksamkeit der Maßnahme
- geringe Katheterisierungsdauer
- Ausschluss von Nachblutungen
- niedriges Transfusionsrisiko
- Ausschluss des TUR-Syndroms
- minimalinvasiver Umfang
- ambulante Durchführung
- effektive Behandlung auch bei Hochrisikopatienten
- Vermeidung der Unsicherheit infolge Unerfahrenheit des Operateurs.

Die TURP – Behandlung kann diese Bedingungen in ihrer Gesamtheit nicht generell erfüllen. So kann sich z. B. für Hochrisikopatienten ein meist unvertretbares Risiko bei Durchführung

der TURP ergeben. Obwohl natürlich das Behandlungsziel in erster Linie auf die Verbesserung der obstruktiven und irritativen Symptomatik ausgerichtet ist, können die anderen Ziele für den Patienten und den Arzt von ausschlaggebender Bedeutung sein. Dabei spielt die jeweilige Situation des Patienten eine große Rolle.

Es besteht deshalb seit langer Zeit das Interesse darin, neue Behandlungsverfahren zu entwickeln und anzuwenden, die sowohl bezüglich der Symptomatik als auch bezüglich der anderen o.g. Ziele effektiv sind. Es trifft nicht die alleinige Interessenlage aller Patienten, wenn dabei die Qualität eines Verfahrens vor allem am Effekt bezüglich der Verbesserung der Symptomatik beurteilt wird. Es muss davon ausgegangen werden, dass durch den Patienten eine Behandlung akzeptiert wird, die in erster Linie seinen persönlichen Bedingungen gerecht wird und dabei die Verbesserung der Symptomatik in zumindest „ähnlicher“ Weise wie die Standardtherapie erzielt.

Es ist davon auszugehen, dass im Vergleich zur Standardtherapie TURP alle Verfahren zur Behandlung der BPS neben Vorteilen auch Nachteile aufweisen. Für den Patienten kann der Nutzen für ein alternatives Verfahren bereits dann gegeben sein, wenn entsprechend seiner Situation für ihn im Vergleich zur Standardbehandlung eine besonders wichtige der o.g. Bedingungen besser erfüllt und bezüglich der Veränderung der Symptomatik evtl. sogar ein geringfügig schlechteres Ergebnis erzielt wird. So kann z. B. eine ambulante Behandlung erstrebenswert sein, obwohl von vornherein klar ist, dass das Behandlungsergebnis nicht mit dem einer TURP-Behandlung vergleichbar sein wird.

Für einen Hochrisikopatienten ergibt sich ein Nutzen, wenn durch ein alternatives Verfahren, sein Behandlungsrisiko dadurch drastisch reduziert wird, indem evtl. auf eine Vollnarkose verzichtet werden kann oder eine Umstellung bei den gerinnungshemmenden Medikamenten nicht erforderlich ist.

Aus der Situation der Patienten ergibt sich ein Kritikansatz gegenüber der Prämisse des IQWiG, dass die Verfahren zu vordergründig hinsichtlich der Symptomlinderung, bzw. Verbesserung der Lebensqualität bewertet werden. Dadurch finden die Vorteile der anderen Verfahren gegenüber der Standardtherapie TURP keine angemessene Würdigung.

Zu dem/den Standardverfahren liegen gesicherte Erkenntnisse vor. Eine wesentliche methodische oder technische Weiterentwicklung ist offensichtlich nicht mehr bekannt geworden. Vielmehr bieten immer wieder neue technisch-physikalische Forschungen und Entwicklungen neue in der Behandlung der Patienten nutzbare Lösungen. Dabei werden bezüglich der zu behandelnden Symptomatik annähernd gleich gute oder nur wenig schlechtere Ergebnisse erzielt. Maßgeblich ist jedoch, dass außerdem andere wesentliche patientenrelevante Vorteile damit verbunden sein können. Diese Vorteile können so überzeugend sein, dass sich deren Nutzung in der medizinischen Praxis förmlich aufdrängt. Damit verbietet sich ein verzögerndes Abwarten auf die Erkenntnisse von Studienberichten höchster Evidenz.

In den Verfahrensbeschreibungen der Hersteller wird das auch deutlich, indem die Entwicklungsziele und Merkmale insbesondere auf die patientenrelevanten Bedingungen gerichtet werden. Aus dieser Entwicklung heraus kann angenommen werden, dass künftige Weiterentwicklungen sich vor allem auf die noch bessere Beherrschung der o.g. Ziele und Bedingungen konzentrieren werden. Das wird dann besonders bei den Verfahrensprinzipien möglich, bei denen noch wissenschaftlich-technisches Entwicklungspotential besteht.

Verwendet man die aus medizinisch-fachlicher Sicht von der DKG vorgeschlagene Gruppierung der Therapieverfahren, so lassen sich unterscheiden:

- resezierende Verfahren — HoLRP, HoLEP, TmLRP (TURP als Standard)
- vaporisierende Verfahren — HoLAP, CLAP, PVP
- koagulierende Verfahren — TUMT, ILK, TUNA, VLAP, HIFU, WIT
- sonstige — HoBNI, TUIP

In jeder Verfahrensgruppe ist die Lasertechnologie vertreten. Gerade auf diesem wissenschaftlich-technischen Gebiet ist auch künftig mit weiteren Innovationen zu rechnen, die sich in verbesserten Verfahrenslösungen zur Behandlung des BPS niederschlagen werden. Es erscheint deshalb eine unlösbare Aufgabe zu sein, zugleich neue sich bereits aktuell bewährende Verfahren auf der Grundlage von Studien höchster Qualitätsstufe, die immer die Vergangenheit analysieren, zu bewerten. Andererseits darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass die Gerätehersteller mit erheblichem Werbeaufwand und nicht belegten Argumenten ihre Produkte auf den Markt bringen.

An dem Beispiel PVP-Bewertung des IQWiG wird diese Problematik insgesamt deutlich. So unterscheidet sich der bewertete Sachstand aus der Vergangenheit deutlich von der derzeitigen Realität. In den berücksichtigten Studien zur PVP wurde der Einsatz der 80-Watt-Variante zugrunde gelegt. Inzwischen kommen 120-Watt-Laser zum Einsatz, deren Vorteile qualitativ noch deutlicher sind. Man kann annehmen, dass alle Unternehmen, die auf dem Markt entsprechende medizinische Gerätetechnik anbieten, ihre Verfahrenstechnik einer permanenten Weiterentwicklung unterziehen. Dadurch stehen künftig für Investitionsentscheidungen weiterentwickelte Lösungen zur Wahl, für die es im Situationsbericht des IQWiG noch keine Grundlage gibt. Es muss aber auch kritisch festgestellt werden, dass dieser Technik durch eine starke Marktstrategie und meist ohne ausreichend evidente Argumente zur breiten Anwendung verholfen wurde.

Es hat sich aber inzwischen gezeigt, dass mittels der PVP auch bei Hochrisikopatienten die Prostatabehandlung ohne zusätzliches Risiko durchgeführt werden kann. Dieser wesentliche Vorteil bleibt in dem IQWiG-Bericht unberücksichtigt. Da der Anteil von Hochrisikopatienten in der Zukunft steigen wird, nimmt auch die Bedeutung derartiger Verfahren weiter zu.

Diese Aussagen zur PVP lassen sich auf den Thulium-Laser (TmLRP) übertragen. Auch dieses Verfahren erreicht bezüglich der Verbesserung von Obstruktion und Lebensqualität derzeitig nicht die Standardbehandlung TURP, erzielt aber bezüglich der anderen Kriterien erhebliche Vorteile analog der PVP.

Natürlich können auch die Nachteile dieses und anderer alternativer Verfahren, insbesondere die höheren Investitions- und Materialkosten und z. T. die Beschränkung der Anwendung auf eine weniger große Prostata nicht vernachlässigt werden. Es sollte aber nicht unerwähnt bleiben, dass der Nachteil der höheren Kosten z. B. für die Laserfaser durch die anderen reduzierten Kostenanteile in der Klinik wieder annähernd ausgeglichen werden kann.

Im Fazit des IQWiG-Berichtes zur PVP wird dagegen formuliert:

> „Die 3 berücksichtigten Studien erlauben keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik ...
>
> Da dies Voraussetzung für eine angemessene Würdigung der Hinweise auf Vorteile bezüglich Krankenhausverweildauer, der Katheterisierungszeit und ... im Vergleich zu den Standardbehandlungen ist, ergibt sich keine grundsätzliche Änderung der Bewertung."

Dieser Einschränkung der Bewertung muss widersprochen werden.

Auch die schwerwiegenden unerwünschten Therapie-Nebenwirkungen und -komplikationen (UE) einschließlich der ebenfalls schwerwiegend zu bewertenden Inkontinenz und erektilen Dysfunktion besitzen für die patientenbezogene Beurteilung zumindest gleichrangige mitunter sogar höherrangige Bedeutung.

Auch wenn für einige Laserverfahren und auch die PVP und TmLRP Langzeit-Studienergebnisse noch nicht vorliegen und schlimmstenfalls eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit für Reinterventionen in Frage käme, würden sich bei alternativer Möglichkeit viele Patienten für die Behandlung mit einem Verfahren entscheiden, das durch einige der o.g. Vorteile charakterisiert ist.

Diese Aspekte der PVP lassen sich auf die Anwendung der anderen Verfahren übertragen, sofern im IQWiG-Bericht bewertet wird, dass zumindest hinsichtlich der irritativen und obstruktiven Symptomatik annähernd Gleichwertigkeit oder nur irrelevante Unterlegenheit besteht und lediglich Hinweise auf Vorteile bezüglich Krankenhaus-Verweildauer oder Katheterisierungszeit gefunden wurden.

Die technische Entwicklung schreitet sehr schnell weiter voran, so dass die sich daraus ergebenden patientenrelevanten und auch ökonomischen Vorteile nicht ungenutzt bleiben sollten. Das unterstreicht, wie wichtig für die Entscheidungsfindung nicht nur qualifizierte Studien der Vergangenheit, sondern auch darüber hinaus aktuelle Erkenntnisse sind.

Das heißt nicht, dass die Anwendung moderner Verfahren bei jedem Patienten nützlich und vertretbar ist. Jedem Patienten sollte jedoch als Option entsprechend den jeweiligen Umständen ein alternatives Behandlungsverfahren zur TURP angeboten werden können. In der Patientenberatung wäre unter Abwägung aller Vor- und Nachteile eine Entscheidung zum optimalen Therapieverfahren abzustimmen.

Legt man lediglich die Schlussfolgerungen des IQWiG-Berichtes zugrunde, so werden die Behandlungsoptionen stark eingeschränkt. Es wird deshalb die Meinung vertreten, die darüber hinausgehenden Informationen aus den nicht randomisierten, kontrollierten Studien (CCTs) sowie den erarbeiteten Leitlinien der führenden deutschen und internationalen Fachgremien mit zu berücksichtigen. Für die Verfahren, bei denen zwar Hinweise auf Vorteile bei der Anwendung , aber noch keine Studien hoher Qualität vorliegen sind kurzfristig Maßnahmen zur Qualitätssicherung festzulegen, damit in absehbarer Zeit über eine verantwortungsgerechte Empfehlung entschieden werden kann. Dann kann erwartet werden, dass ein Höchstmaß an Kompetenz in die Bewertung einbezogen wird. Die Schlussfolgerungen sollten sich dahin gehend ändern, dass die Verfahren, die annähernd gleiche Behandlungsergebnisse bezüglich der Verbesserung der Symptomatik erzielen und dabei deutliche Vorteile gegenüber der Standardbehandlung hinsichtlich der anderen Bedingungen und Ziele aufweisen, durchaus auch als Behandlungsoptionen genutzt werden können.

Die einzelnen Vor- und Nachteile dieser und der anderen Verfahren wurden sowohl im IQWiG-Bericht, in betreffenden Leitlinien, den kompetenten Stellungnahmen von Fachgremien sowie auch insbesondere der DKG ausreichend beschrieben. Die durch das IQWiG abgeleiteten Schlussfolgerungen im Hinblick auf künftige Empfehlungen können im Interesse der Patienten aber nicht nur an den dem Bericht zugrunde gelegten engen Maßstäben ausgerichtet sein. Es erscheint notwendig, weitere zeitnahe Erkenntnisse zu nutzen. Dabei müssten zugleich über die derzeitige Aufgabenstellung hinausgehend die betriebs- und volkswirtschaftlichen Aspekte mit einbezogen werden sowie aktuelles Expertenwissen Berücksichtigung finden. Die formal aus den Literaturrecherchen abgeleiteten Schlussfolgerungen sind einer praxisorientierten, sachkundigen und kritischen Überprüfung und Bewertung zu unterziehen. Erst im Ergebnis dessen können dann Empfehlungen abgeleitet werden.

Aus der Interessenlage der Patienten begründet sich deshalb der Standpunkt der Patientenvertretung, sich der Stellungnahme der DKG zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Verfahren uneingeschränkt anzuschließen.

Die TURP stellt die anerkannte Standardbehandlung dar. Bei entsprechender Indikation kann jedoch für den Patienten die Anwendung eines anderen Verfahrens vorteilhafter bzw. sogar erforderlich sein. Deshalb sollten die nachfolgenden Verfahren alternativ als Behandlungsoptionen nutzbar sein. Die Unterschiede zur TURP wurden für alle Verfahren durch die DKG treffend herausgestellt. Die wichtigsten Argumente für die aus Patientensicht notwendigen Verfahren werden hier nochmals zusammenfassend genannt:

Holmium-Laserverfahren (HoLRP, HoLEP, HoLAP)

Neben der kürzeren Katheter- und Krankenhausverweildauer bestehen Vorteile hinsichtlich Verbesserung der Symptomatik (max. Harnflussrate) und des Operationsrisikos (Anwendung bei Risikopatienten, kein TUR-Syndrom, kaum Bluttransfusionen).

CLAP (einschließlich PVP und TmLRP)

Bei ähnlichen oder nur wenig schlechteren Ergebnissen zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bestehen Vorteile bezüglich Katheter- und Krankenhausverweildauer. Die Operationsdauer ist länger, das Operationsrisiko geringer (Anwendung bei Risikopatienten, kein TUR-Syndrom, kaum Bluttransfusionen). Die Leistungsfähigkeit aber auch die Materialkosten der PVP sind dabei im Vergleich zur TmLRP höher.

TUMT

Es besteht Unterlegenheit hinsichtlich Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität. Erhebliche Vorteile bestehen aber durch geringere Nebenwirkungen. Anwendung ist bei Hochrisikopatienten, bei ambulanter Behandlung und Lokalanästhesie möglich.

TUNA

Es besteht Unterlegenheit hinsichtlich der objektiven und subjektiven Behandlungsergebnisse (max. Harnflussrate, Reinterventionen). Vorteile bestehen aber durch geringere Nebenwirkungen. Anwendung ist bei Hochrisikopatienten, bei ambulanter Behandlung und Lokalanästhesie möglich.

ILK

Die Symptomreduktion und die Krankenhausverweildauer sind geringer. Nebenwirkungen (Blutungen, Ejakulationsdysfunktion, erektile Dysfunktion) treten seltener, Reinterventionen jedoch häufiger auf. Die Anwendung ist bei der Patientengruppe mit Antikoagulantien-Medikation angebracht.

Die komplexen Ansprüche der Behandlung machen die Option dieser bewährten alternativen und etwa ähnlich wirksamen Verfahren notwendig, um dem Patienten eine optimale Behandlungslösung zu ermöglichen.

B-10 Anhang

B-10.1 Auftrag zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS an das IQWiG

Aufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Beschluss vom:	Thema	Beauftragung am:
2004-11-16	Überprüfung der „nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH)“	2004-11-22

B-10.2 Abschlussbericht des IQWiG zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der NLVB BPS (Auftrag N04-01 Version 1.0 Stand: 2. Juni 2008) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: http://www.iqwig.de/, abgerufen am 6. August 2010.

B-10.3 Auftrag zur Erfassung und Auswertung der zwischenzeitlich erschienen Literatur durch das IQWiG (Rapid Report)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende
Dr. jur. Rainer Hess

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ansprechpartner/in:
Dr. Dietrich Sonntag
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen

Telefon:
02241 9388570

Telefax:
02241 938836

E-Mail:
dietrich.sonntag@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
ds

Datum:
14. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1783, 53707 Siegburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herr Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Leiter des Instituts
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

cc: Unterausschuss Methodenbewertung

Auftrag zur Durchführung eines Rapid Reports zum Auftrag (N04-01): Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 3. September 2009 den Beschluss gefasst, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139b Abs. 1 Satz 1 SGB V beauftragt werden soll, einen Rapid Report zur Erfassung und Auswertung der seit dem 13.12.2007 erschienen Literatur zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms als Update zum IQWiG-Bericht (Auftrag N04-01, Stand 02.06.2008) zu erstellen.

Die für diesen Rapid Report notwendige Update-Recherche soll dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; gleiches gilt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Der UA MB bittet um Vorlage dieses Rapid Reports bis Mitte Dezember 2009.

Diesem Beschluss des UA MB folgend beauftragte ich das IQWiG mit der Erstellung eines entsprechenden Rapid Reports mit der Bitte um Wahrung der vom UA MB gewünschten Abgabefrist.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. jur. Rainer Hess

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

B-10.4 Rapid Report des IQWiG zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS

Der Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung der NLVB BPS (Auftrag N09-01 Version 1.0 Stand: 14. Dezember 2009) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: http://www.iqwig.de/, abgerufen am 6. August 2010.

B-10.5 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-10.5.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung)

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1600 A]
weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apheresen
2. Atlastherapie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie
   Regionale Tiefenhyperthermie
   Oberflächen-Hyperthermie
   Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie
   Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung, Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Tel.: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

B-10.5.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung"

27.09.2001

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatathyperplasie (BPH)

Der Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Als operative Standardverfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie sind die transurethale Prostataresektion (TURP), die transurethale Inzision der Prostata (TUIP) und die offene Prostatektomie etabliert. Aktuell zur Beratung aufgerufen sind konkurrierende lokale Verfahren wie z.B. die:

- VLAP (visual laser ablation of the prostate - Laservaporisation und -koagulation unter Sicht)
- ILC (interstitielle Laserkoagulation)
- LITT (interstitielle Laserthermotherapie)
- Hyperthermie
- NE-TUMT (Niedrig Energie - transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT, TUMT 2.0))
- HE-TUMT (Hoch Energie - transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT 2.5))
- TUNA (transurethale Nadelablation)
- HIFU (high intensity focused ultrasound - hochenergetischer fokussierter Ultraschall)
- TULIP (transurethrale ultraschallgesteuerte laserinduzierte Prostatektomie)

Da die Beratungen methodenbezogen erfolgen, ist es erforderlich, dass Sie Ihre Stellungnahme für jede Methode einzeln abgeben. Möchten Sie zu einer Behandlungsmethode Stellung nehmen, die oben nicht aufgeführt ist, so benennen Sie bitte auch diese. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung einer der Methoden in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung"

Fragenkatalog zur nicht medikamentösen lokalen Behandlung der BPH

0. Auf welche Methode bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die BPH eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei BPH?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der BPH?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der BPH mit der genannten Methode zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der genannten Methode im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die Behandlung mit der genannten Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der genannten Methode verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Gibt es verschiedene Verfahren der Methode, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
12. Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der BPH eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
13 Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

14. Welche Methoden stehen zur Behandlung der BPH grundsätzlich zur Verfügung?
15. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der genannten Methode erforderlich und wenn ja warum?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der BPH in Deutschland?
17. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der genannten Methode? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
18. Wie sind die Kosten einer Behandlung mit der genannten Methode im Vergleich zu etablierten Methoden?
19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der genannten Methode vermieden werden?

Ergänzungen:

20. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

G:\Dez1 alle\LEVIAZ-TEXTE\B\30_bph\Material\Fra_bph.doc Seite 2von 2

B-10.5.3 Stellungnahmen zur nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 SGB V

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Verfahren
Arbeitskreis „Benigne Prostatahyperplasie“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie	Prof. Hertle, Düsseldorf	• Hyperthermie • TUMT (NE-TUMT, HE-TUMT) • WIT • TUNA • ILC/LITT (interstitielle Laserkoagulation/Laser-Thermotherapie) • VLAP/TULIP (transurethrale Laserkoagulation der Prostata) • HIFU
Süddeutsche Mikrowelle-Thermotherapie-Initiativgruppe (Nürnberg – Fürth – Straubing)	Herr O. Savov	• NE-TUMT • HE-TUMT

B-10.5.4 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß §137c SGB V (Krankenhausbehandlung)

Bekanntmachung [1471 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Vom 19. März 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. März 2010 wird das folgende Thema beraten:

„Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mailadresse zu senden:

bps@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mailadresse oder per Post an die Geschäftsstelle des G-BA:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. M-VL
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 19. März 2010

Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-10.5.5 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Bewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Abs. 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Bei der operativen Behandlung des benignen Prostatasyndroms kommen derzeit indikationsbezogen diverse Verfahren zum Einsatz. Im aktuellen Bewertungsverfahren werden folgende nichtmedikamentöse lokale Verfahren untersucht:

- Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)
- Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)
- Hybrid-Laser-Therapie (Kombination verschiedener Laserverfahren)
- Interstitielle Laserkoagulation (ILK)
- Photoselektive Vaporisation (PVP)
- Holmium-Laser-Therapie (HoLAP, HoLRP, HoLEP, HoBNI)
- Thulium Laser-Therapie (TmLRP)
- Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)
- Transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA)
- Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound; HIFU)
- Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)
- Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)

Als eine Grundlage der Bewertung liegen dem G-BA Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor, die bereits in das Bewertungsverfahren der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS gemäß § 135 SGB V einbezogen wurden. Diese sind auf den Internetseiten des Instituts abrufbar:

- ://www.iqwig.de/download/N04-01_Abschlussbericht_Nichtmedikamentoese_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_de_BPH.pdf
- ://www.iqwig.de/download/N09-01_Rapid-Report_Nichtmedikamentoese_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_des_BPS-Update.pdf

Aus Ihrer Stellungnahme muss hervorgehen, auf welche Verfahren sich Ihre Ausführungen beziehen. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung einer der Verfahren in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese zusätzlich zu erläutern.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Maßgeblich für die Bewertung der Verfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich – in Kopie bei.

Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an **bps@g-ba.de** zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Fragenkatalog zu nicht medikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

0. Auf welche Verfahren bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Welche prioritären Behandlungsziele gelten für die Behandlung des BPS? Welche Zielgrößen (z. B. objektive Messwerte, Scores) sind hierbei relevant?
2. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird das BPS eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
3. Welche stadienadaptierten Therapieschemata existieren für die Behandlung des BPS?
4. Anhand welcher Kriterien wird entschieden, welches Verfahren beim einzelnen Patienten angewandt wird?
5. Welche Behandlungsziele sind (ggf. auch teilweise), in welchem Stadium des BPS mit dem genannten Verfahren zu erreichen?
6. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit dem genannten Verfahren im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
7. Ist das genannte Verfahren alternativ oder additiv zu anderen Behandlungsmethoden anzuwenden?
8. Werden andere Behandlungsmethoden durch das genannte Verfahren überflüssig?
9. Welche Risiken oder Nebenwirkungen ergeben sich bei Anwendung des genannten Verfahrens?
10. Können durch das genannte Verfahren Risiken oder Nebenwirkungen anderer Behandlungsmethoden vermieden werden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung der genannten Methode:

11. Gibt es verschiedene technische Modifizierungen des Verfahrens? Falls ja: wie werden diese bezeichnet? Worin bestehen die Unterschiede und wie werden diese beurteilt?
12. Welche Qualifikationen sind vom Anwender des genannten Verfahrens zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit:

13. Wie schätzen Sie die Relevanz der medizinischen Problematik des BPS ein, wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des BPS in Deutschland?
14. Wie ist der Spontanverlauf des BPS ohne therapeutische Intervention?
15. Welche Therapieformen stehen zur Behandlung des BPS grundsätzlich zur Verfügung (medikamentös, operativ, etc.)?
16. Wie begründet sich die medizinische Notwendigkeit der Anwendung des genannten Verfahrens angesichts der vorhandenen Behandlungsalternativen?
17. Welche besonderen Anforderungen bestehen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen? Welche relevanten Aspekte der Lebensqualität sind bei der Behandlung des BPS zu beachten?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit:

18. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit dem genannten Verfahren?
19. Wie sind die Kosten einer Behandlung mit dem genannten Verfahren im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden?
20. Welche Kosten könnten durch den Einsatz des genannten Verfahrens vermieden werden?

Ergänzungen:

21. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten?

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte:

22. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu möglichen Interessenskonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

B-10.5.6 Stellungnahmen zur nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V

B-10.5.6.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Verfahren
Arbeitskreis „Benigne Prostatahyperplasie“ der Akademie der Deutschen Urologen	Prof. Dr. med. Klaus Höfner, Oberhausen	• TUNA
Arbeitskreis „Benigne Prostatahyperplasie“ der Akademie der Deutschen Urologen	Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel, Mannheim	• Holmiumlaser • Thuliumlaser
Arbeitskreis „Benigne Prostatahyperplasie“ der Akademie der Deutschen Urologen	Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter, Rotenburg (Wümme)	• Greenlight-Laservaporisation der Prostata, KTP-Laservaporisation der Prostata, Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP) • Interstitielle Laserkoagulation (ILK/ILC), Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)
Fa. AMS Deutschland GmbH	Marco Kalms, AMS Deutschland GmbH, Berlin	• photoselektive Laser-Vaporisierung der Prostata (PVP), synonym: GreenlightTM-Laser, Potassium(Kalium)-Titanyl-Phosphate-Laser (KTP-Laser)
Fa. Biolitec AG (mit begleitender Stellungnahme von Prof. de la Rosette)	Rolf Dübbert, Jena	• LIFE™Evolve™-Lasersystem, synonym SLV (Selektive Lichtvaporisation), PVP (Photoselektive Vaporisation der Prostata)
Arbeitskreis BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie	Dr. Richard Berges, Köln	• HE-TUMT

B-10.5.6.2 Bewertung der von den Stellungnehmern benannten Quellen

Von den von den Stellungnehmern anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V benannten Quellen (N = 157) werden nur diejenigen in den Auswertungsprozess durch den UA MB aufgenommen, die weder im IQWiG-Abschlussbericht von 2008, noch von der Recherche zum Rapid Report von 2010 erfasst wurden; alle anderen (N = 74) werden nicht erneut berücksichtigt.

Die Zitate der verbleibenden 83 Quellen wurden unter Anwendung der in Tabelle 4 aufgeführten Ausschlusskriterien an Hand der in medizinischen Literaturdatenbanken erhältlichen Informationen (Zitat mit bzw. ohne Abstract) und soweit nicht sicher auszuschließen im Volltext bewertet. Für die weitere Bewertung wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt (s. Tabelle 5).

Die Ergebnisse des vorgenannten Bewertungsprozesses sind in Tabelle 6 abgebildet.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

thematisch nicht relevant
veraltet
Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich Technikbericht
gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet (Gebiet dann benennen)
Sonstiges (Begründung erforderlich)

Tabelle 5: Einschlusskriterien

systematische Informationssynthese
randomisiert kontrollierte Studie (RCT)
klinisch-kontrollierte Studie (CCT)
andere Studientypen ohne Kontrollgruppe (z. B. Fallserien) nur, falls hier besondere Aspekte oder die Anwendung des Verfahrens bei Subgruppen untersucht werden

Tabelle 6: Ergebnisliste - Quellen aus den Stellungnahmen

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Lower Urinary Tract Symptom: Etiology, Patient Assessment and Predicting, Outcome from Therapy. In: **McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C (Eds).** Male Lower Urinary Tract Dysfunction Evaluation and Management. 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases, 2006; 6: 69-142.	Book Chapter. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	nicht in den angefragten Bibliotheken bestellbar
Abrams P. New words for old:	Editorial. Stellungnahme der	Einzelmeinungen ohne ei-

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
lower urinary tract symptoms for "prostatism". BMJ 1994; 308 (6934): 929-30.	Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	genes empirisches Material
Adam C, Hofstetter A, Deubner J, Zaak D, Weitkunat R, Seitz M, Schneede P. Retropubic transvesical prostatectomy for significant prostatic enlargement must remain a standard part of urology training. Scand J Urol Nephrol 2004; 38 (6): 472-6.	Comparative Study;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Primärliteratur / Fallserie (Prostatektomie und Adenomenukleation werden in der Literatur nicht immer klar getrennt. Wie z. B. bei Naspro 2006 (HoLEP vs. Adenomenukleation) ist auch hier davon auszugehen, dass die Autoren eine Adenomenukleation meinen)
Armitage JN, van der Meulen JH. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. Br J Surg 2010; 97 (5): 772-81.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Kurzbewertung

Registerstudie
In dieser Arbeit wird die Validierung der Modifikation des Charlson Komorbiditätsscores durch das englische *Royal College of Surgeons (RCS)* dargestellt. Anhand von vier häufigen Operationen (Gefäßprothese bei abdominellem Aortenaneurysma, Aortenklappenersatz, Hüftgelenksendoprothese und TURP) wird der Einfluss der Komorbidität auf verschiedene Parameter bewertet. Die entsprechenden Daten wurden aus einer nationalen Datenbank zur Krankenhausstatistik *(Hospital Episode Statistics)* entnommen, die auch Todesfallmeldungen enthielt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 135490 Patienten eingeschlossen, bei denen eine TURP durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten (RCS Charlson Score≥ 1) die Krankenhausverweildauer, die Krankenhausmortalität und die Mortalität nach einem Jahr signifikant höher als bei Patienten ohne Komorbiditäten waren. Die Autoren sehen diesen Score als ein gutes Instrument zur Bewertung des Einflusses von Komorbiditäten an.

Procedure	RCS Score = 0	RCS Score ≥ 1	p
TURP			
No. of patients	100 199 (74·0)	35 291 (26·0)	
Age (years)*	70·8(8·6)	73·4(8·1)	<0·001§
Emergency admissions	7987 (8·0)	3472 (9·8)	<0·001
Augmented care (days)*	0·7(2·6)	0·9(2·7)	0·433§
Length of stay (days)*	5·1(4·9)	6·6(9·4)	<0·001§
In-hospital mortality	84 (0·1)	164 (0·5)	<0·001
1-year mortality†	2325 (2·7)	2701 (9·1)	<0·001

Bewertung: Diese Arbeit behandelt allgemein den Einfluss von Komorbiditäten auf Behandlungsdauer und Mortalität nach TURP. Sie kann in Bezug auf die medizinische Notwendigkeit weniger komplikationsträchtiger Operationsverfahren einen Beitrag leisten. Vergleichende Aussagen sind auf Basis dieser Arbeiten nicht möglich.

Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Burchardt M, Gross AJ. RevoLix vaporesection of the prostate: initial results of 54 patients with a 1-year follow-up. World J Urol 2007; 25 (3): 257-62.	Clinical Trial;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Primärliteratur / Fallserie
Bach T, Xia SJ, Yang Y, Mattioli	Journal Article. Stellungnahme	Systematische Auswertung,

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
S, Watson GM, Gross AJ, Herrmann TR. Thulium: YAG 2 mum cw laser prostatectomy: where do we stand? World J Urol 2010; 28 (2): 163-8.	der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	s. Kapitel B-10.5.6.3
Bach T, Netsch C, Haecker A, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. World J Urol 2010; 28 (1): 39-43.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Primärliteratur / Fallserie
Berges R. Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms. Assoziierte Risiken und Versorgungsdaten bei deutschen Mannern uber 50. [Epidemiology of benign prostatic syndrome. Associated risks and management data in German men over age 50]. Urologe A 2008; 47 (2): 141-8.	English Abstract;Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (narrativer Review mit Schwerpunkt Epidemiologie)
Berges R. Impact of Therapy Used in Clinical Practice on Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH) Disease Progression. Eur Urol Suppl 2003; 2 19-24.	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Informationssynthese / narrativer Review
Berges R, Pientka L, Höfner K, Senge T. MTOPS Risikoprofile angewandt auf die Deutsche Bevölkerung unter Berücksichtigung aktueller epidemiologischer Daten der Herner-BPH-Studie. Urologe 2006;	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Thematisch nicht relevant
Bolmsjo M, Schelin S, Wagrell L, Larson T, De La Rosette JJ, Mattiasson A. Cell-kill modeling of microwave thermotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. J Endourol 2000; 14 (8): 627-35.	Journal Article. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich Technikbericht
Bruskewitz R. Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? Eur Urol 1999; 36 (Suppl 3): 7-13.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner	Sonstiges (unsystematische Informationssynthese zur Versorgungssituation in den USA in den 1990'er Jahren)
Bruyere F, Traxer O. Photovaporisation de la prostate par laser KTP (potassium-titanyl-phosphate). [KTP laser photovaporization of the prostate]. Prog Urol 2007; 17 (4): 783-8.	English Abstract;Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Kurzbewertung
Systematischer Review In dieser französischsprachigen Arbeit wird die bis 2007 vorhandene Literatur zur 80 Watt PVP anhand einer nachvollziehbaren Recherchestrategie dargestellt. Von den 11 Studien handelte es sich bei 10 um Fallserien. Ergebnisse: Die Autoren stellen die Behandlungsergebnisse nach dem jeweiligen Follow-Up Zeitraum der Studie sowie die Komplikationen eher deskriptiv dar. Sie beschreiben die PVP als eine effektive		

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Behandlungsmethode mit reduzierter Morbidität. Sie beschreiben folgende Vorteile: kürzere Katheterverweildauer, geringere post-operative Blutung, kein TURP-Syndrom, kurze Lernkurve, Möglichkeit der Behandlung von Patienten mit Antikoagulantientherapie oder erhöhtem OP-Risiko. Die Resultate der PVP seien ermutigend, es mangle jedoch an randomisierten Vergleichen mit der TURP auch in Bezug auf die Komplikationen. Langzeitergebnisse müssten zudem abgewartet werden. Die TURP bleibe die Referenzmethode.		

Tableau I. Résultats fonctionnels du traitement de l'HBP par laser KTP.

Auteurs	Nombre de malades Age moyen	Volume prostatique moyen et extremes si connus(ml)	Durée opératoire moyenne(min) et extrêmes si connus	IPSS Débit max. ml/s(Q)
SARICA [11]	240 65.3 [49-80]	52.1 [28-120]	45 [25-90]	1 an : 5.3 ± 2.9 Q=26.1 ± 10.1
FU [27]	196	?	45.2	3 mois : 5.6 ± 1.4 Q=19.6 ± 2.4
MALEK [10]	94 68 [46-87]	45 [13-136]	47 [10-99]	1 an : 3.8 ± 2.4 Q=27.1 ± 10.6
VOLKAN [23]	186 66 [47-90]	48.1 [26-70]	57 [10-120]	6 mois : 6.8 ± 1.3 Q=14.8 ± 1.6
BACHMAN [12]	108 70.4 [50-90]	52.2	54.5	1 an : 7 ± 7.0 Q=25 ± 8.8
KUMAR [19]	18 72.6 [67-95]	53.2	33.5 [11-53]	?
SANDHU [15]	64 70.1 [44-92]	101	123	1 an : 6.7±5.6 Q=18.9 ± 15.2
TE [14]	139 67.7[45-88]	54.6	38.7 [9-140]	1 an : 4.3 ± 5.8 Q=22.6 ± 7.6
REICH [21]	66 75[54-95]	49[15-150]	49 [15-90]	1 an= 6.5 ± 4 Q= 21 ± 7
SANDHU [20]	24 sous anticoagulants	82[34-164]	101	1 an : 9.5 ± 6 Q=20.1 ± 17.9

Tableau II. Complications après PVP. Analyse de la littérature.

	Hématurie transitoire	Dysurie transitoire	Impériosités	Incontinence transitoire	Ejaculation rétrograde	Sténose urètre ou col vésical
SARICA [11]	10.8% (<10jours)	11%	13.3% (10-14j)	0	55%	0.08%
SANDHU [15]	0	4.1%			8.3%	
KUMAR [19]	22% (<30j)		0	0		0
MALEK [10]	3%	6%	0	0	26%	2%
VOLKAN [23]	18% (<30j)	30%		0		1%
BACHMANN [13]	0.9%	10%	6.5%	1.9%		4.6%
REICH [28]	14% <10j 9% >10j	9% (<6 mois)	19% (1-10j)	0	36%	2%

Bewertung: Da mittlerweile RCTs zur Bewertung der PVP im Vergleich zur TURP vorliegen, erscheint eine weitergehende Bewertung und Berücksichtigung dieser vorwiegend auf nicht-kontrollierten Studien basierenden Evidenzsynthese nicht notwendig,

Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Qualitätsreport der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. http://info bqs-online de/outcome/14n1/Buaw-2002-14n1-qm-09 pdf	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Sonstiges (BQS-Report)
Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol 2008; 54 (3): 563-9.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Ergebnisse einer Konsensus-Gruppe zu Fragestellungen bzgl. LUTS. Kein Fokus auf der Therapie)
Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40 (5): 373-83.	Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Thematisch nicht relevant
Chartier-Kastler E, Leger D,	English Abstract;Journal Article.	Sonstiges (Arbeit mit Fokus

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Montauban V, Comet D, Haab F. Etude observationnelle nationale (Association francaise d'urologie) de l'impact de la nycturie sur le sommeil des patients porteurs d'une hyperplasie benigne de la prostate. [Impact of nocturia on sleep efficiency in patients with benign prostatic hypertrophy]. Prog Urol 2009; 19 (5): 333-40.	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	auf Nykturie bei BPS)
Cornu JN, Roupret M. Impact de la nycturie sur le quotidien des patients atteints de troubles urinaires du bas appareil dans l'hypertrophie benigne de prostate. [Impact of nocturia on the daily life of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia]. Prog Urol 2007; 17 (5 Suppl 1): 1033-6.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Arbeit mit Fokus auf Nykturie bei BPS)
Coz F, Domenech A. Laser KTP (vert) pour le traitement de l'hypertrophie benigne prostatique. Une evaluation preliminaire. [KTP (green light) laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Preliminary evaluation]. Prog Urol 2007; 17 (5): 950-3.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. J Urol 2006; 175 (4): 1422-6.	Journal Article;Randomized Controlled Trial;Research Support, N.I.H., Extramural;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Arbeit zur Identifizierung klinischer Prädiktoren für den Progress eines BPS)
Dahlstrand C, Grundtman S, Pettersson S. High-energy transurethral microwave thermotherapy for large severely obstructing prostates and the use of biodegradable stents to avoid catheterization after treatment. Br J Urol 1997; 79 (6): 907-9.	Comparative Study;Journal Article. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Primärliteratur / Fallserie
De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeney LA, Debruyne FM, Pilar LM. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. BJU Int 2003; 92 (7): 713-8.	Clinical Trial;Comparative Study;Journal Article;Randomized Controlled Trial. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Primärliteratur / randomised controlled trial Doppelpublikation (Daten wurden bereits vom IQWiG berücksichtigt: [s. IQWiG-Abschlussbericht; Zitat [201] Floratos DL, Kiemeney LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
		microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. J Urol 2001; 165(5): 1533-1538.
De Nunzio C, Miano R, Trucchi A, Miano L, Franco G, Squillacciotti S, Tubaro A. Photoselective prostatic vaporization for bladder outlet obstruction: 12-month evaluation of storage and voiding symptoms. J Urol 2010; 183 (3): 1098-103.	Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Primärliteratur / Fallserie
Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, Anagnostou T, Bagheri F, Waldert M, Kreuzer S, Fajkovic H, Marberger M. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology 2004; 64 (6): 1144-8.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Longitudinalstudie zum spontanen Verlauf)
Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gomez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. Int J Clin Pract 2008; 62 (7): 1076-86.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (narrativer Review zur medikamentösen Therapie des BPS)
Emberton M. Definition of at-risk patients: dynamic variables. BJU Int 2006; 97 Suppl 2 12-5.	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner	Sonstiges (narrativer Review mit propädeutischem Fokus)
Emberton M, Marberger M, De la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: The Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey. Int J Clin Pract 2008; 62 (1): 18-26.	Journal Article;Multicenter Study;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Ergebnisse einer Befragung)
Endeshaw Y. Correlates of self-reported nocturia among community-dwelling older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64 (1): 142-8.	Comparative Study;Journal Article;Research Support, N.I.H., Extramural. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf dem Aspekt der Nykturie)
Erol A, Cam K, Tekin A, Memik O, Coban S, Ozer Y. High power diode laser vaporization of the	Journal Article. Stellungnahme der Fa. Biolitec AG, BVMed (mit begleitender Stellungnahme von	Primärliteratur / Fallserie

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
prostate: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. J Urol 2009; 182 (3): 1078-82.	Prof. de la Rosette)	
Galeski M. The Diode Laser: The new laser system for Transurethral vaporization of prostate. Eur Urol Suppl 2009; 8 (8): N22.	Congress Abstract. Stellungnahme der Fa. Biolitec AG, BVMed (mit begleitender Stellungnahme von Prof. de la Rosette)	Sonstiges (Kongress-Abstract)
Hamann MF, Wild C, Seif C, Hautmann S, Junemann KP, Braun PM. Funktionelle Ergebnisse nach Laservaporisation der Prostata mit dem KTP-Laser. [Functional outcome after laser vaporisation of the prostate with the KTP laser]. Urologe A 2007; 46 (5): 521-7.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique and short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. Eur Urol 2007; 52 (6): 1632-7.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Georgiou A, Burchardt M, Oelke M, Gross AJ. Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol 2010; 28 (1): 45-51.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich Technikbericht
Hofner K. Bewegung in Sachen BPS. [New developments for benign prostate syndrome]. Urologe A 2008; 47 (2): 139-40.	Introductory Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006; 50 (6): 1306-14.	Journal Article;Multicenter Study;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus der Arbeit liegt auf epidemiologischen Aussagen zu LUTS)
Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. BJU Int 1999; 84 (Suppl	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der	Sonstiges (Fokus der Arbeit liegt auf epidemiologischen Aussagen zu LUTS)

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
1): 5-8.	Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	
Juan Escudero JU, Lopez AE, Ordono DF, Fabuel DM, Serrano de la Cruz Torrijos, Montoliu GA, Marques VE, Navalon VP. Fotovaporizacion prostatica con laser verde-KTP. Experiencia inicial en un hospital publico. [Greenlight KTP-laser photovaporization. Initial experience in a public hospital]. Arch Esp Urol 2007; 60 (9): 1-10.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, Roehrborn CG, Steers WD. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. J Urol 2008; 180 (1): 47-54.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf der Bedeutung des Restharnvolumens / Harnverhalt)
Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FP, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. J Urol 2009; 181 (2): 710-6.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus der Arbeit liegt auf epidemiologischen Aussagen zu LUTS)
Kuromatsu I, Imamura T, Sugimura Y. [Photoselective vaporization of the prostate (PVP) using 80 watt high power potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser for benign prostatic hyperplasia: the first fifty-seven patients in Japan]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2006; 97 (7): 815-22.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Kuwahara Y, Otsuki H, Nagakubo I, Horiba M. [Photoselective vaporization of the prostate in severe heart disease or dementia patients who are not candidates for TUR-P]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2008; 99 (6): 688-93.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Kurzbewertung
Fallserie In dieser auf Japanisch erschienenen Arbeit (mit englischem Abstract) stellen die Autoren die Behandlungsergebnisse von 8 Patienten mit KHK und erhöhtem OP-Risiko (ASA-Score ≥ 3) und von 4 Patienten mit ausgeprägter Demenz aus einer Serie von insgesamt 312 mit PVP behandelter Patienten vor. Ergebnisse: Auf eine Ergebnisdarstellung wird an dieser Stelle verzichtet. Die Autoren folgern, dass die PVP sicher und effektiv sei bei Patienten, die keine Kandidaten für ein TURP sind. Bewertung: Auch aufgrund der geringen Patientenzahl wurde auf eine Übersetzung dieser Arbeit aus dem Japanischen verzichtet. Die Arbeit kann lediglich Hinweise auf die möglicherweise besonders zu berücksichtigen Belange von dementen Patienten liefern.		

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Lipinski MI, Peszynski-Drews C, Jeromin MZ, Jeromin LM. Wlasne doswiadczenia w leczeniu lagodnego rozrostu stercza wysokoenergetycznym laserem potasowo-tytanowo-fosforowym KTP. [Experiences in the treatment of benign prostatic hyperplasia with high power potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser]. Wiad Lek 2006; 59 (3-4): 196-8.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, Schatzl G. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. Eur Urol 2005; 47 (4): 499-504.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Sonstiges (Vergleich zwischen TURP und Adenomenukleation)
Matsuta Y, Ichioka K, Terada N, Maekawa S, Okubo K, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. [Interstitial laser coagulation for benign prostatic hyperplasia: clinical results of the Indigo diode laser system]. Hinyokika Kiyo 2003; 49 (4): 195-200.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Mattioli S, Munoz R, Recasens R, Berbegal C, Cortada J, Urmeneta JM, Teichmann H. Tratamiento de la hipertrofia benigna de prostata con el laser Revolix. [Treatment of benign prostatic hyperplasia with the Revolix laser]. Arch Esp Urol 2008; 61 (9): 1037-43.	English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel	Primärliteratur / Fallserie
McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM, Jr., Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349 (25): 2387-98.	Clinical Trial;Journal Article;Multicenter Study;Randomized Controlled Trial;Research Support, Non-U.S. Gov't;Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (RCT zum Vergleich verschiedener medikamentösen Therapien)
Meyer J. Use of transurethral needle ablation of the prostate for acute urinary retention. J Urol 2002; 168 (3): 1107.	Case Reports;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner	Primärliteratur / Kasuistik
Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deut-	Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
innocent victim of bladder outlet obstruction. Eur Urol 2007; 51 (1): 57-66.	schen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Technikbericht
Muschter R, Hofstetter A, Sroka R, Perlmutter AP. Die interstitielle Ablation der Prostata mit dem Ho:YAG-Laser. Experimentelle und erste klinische Erfahrungen. Urologe A 1997; 36 (Suppl 1): 32.	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Nishizawa K, Kobayashi T, Mitsumori K, Watanabe J, Ogura K. Intermittent catheterization time required after interstitial laser coagulation of the prostate. Urology 2004; 64 (1): 79-83.	Evaluation Studies;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Oelke M, Baard J, Wijkstra H, De La Rosette JJ, Jonas U, Hofner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2008; 54 (2): 419-26.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf dem Stellenwert der Detrusorfunktion)
Oelke M, Hofner K, Jonas U, De La Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. Eur Urol 2007; 52 (3): 827-34.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf der Diagnostik der Blasenauslassobstruktion)
Rieken M, Ebinger MN, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. World J Urol 2010; 28 (1): 53-62.	Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Systematische Auswertung, s. Kapitel B-10.5.6.4
Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53 (3): 581-9.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf dem Stellenwert des PSA in der Diagnostik)
Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walsh P, Roy J, Andriole G,	Clinical Trial;Journal Article;Randomized Controlled Trial. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen	Sonstiges (Fokus liegt auf dem Stellenwert des PSA in der Diagnostik)

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Resnick M, Waldstreicher J. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol 2000; 163 (1): 13-20.	Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	
Ruszat R, Wyler S, Seifert HH, Reich O, Forster T, Stief CG, Sulser T, Bachmann A. Photoselektive Vaporisation der Prostata: Erfahrungen mit Prostataadenomen >80 cm3. [Photoselective vaporization of the prostate: experience with prostate adenomas >80 cm3]. Urologe A 2006; 45 (7): 858-64.	Clinical Trial;English Abstract;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Kurzbewertung
Fallserie In dieser retrospektiven Auswertung einer Serie von insgesamt 201 mittels PVP operierten Patienten wurde der Einfluss einer Prostatagröße > 80 cm³ auf verschiedene Outcomes und Komplikationen untersucht. Die Patienten unterschieden sich bzgl. der Baseline-Charakteristika mit Ausnahme der Prostatagröße nicht signifikant. Ergebnisse: Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Prostata größer bzw. kleiner 80 cm³ fanden sich nur in Bezug auf die Operationsdauer. Die Katheter- und Krankenhausverweildauer unterschieden sich nicht wesentlich. Die Follow-Up Ergebnisse nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten zeigten laut Autoren nur nach 12 Monaten einen signifikanten Vorteil in der Gruppe > 80 cm³. Die Lebensqualität, die max. Harnflussrate und das Restharnvolumen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren stellen anhand dieser Ergebnisse dar, dass die PVP auch bei großen Prostatae durchführbar sei, während die TURP regelhaft ab einer Größe von 80cm³ u.a. aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nicht mehr durchgeführt werde Bewertung: Diese Arbeit liefert Hinweise auf eine Indikationsbeschränkung der Vergleichsintervention TURP in Bezug auf die Prostatagröße. Für die Nutzenbewertung an sich hat sie aufgrund des Vorliegens randomisierter Vergleiche jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung.		
Sackett DL, Richardson DS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. Churchill Livingstone, 2000, pp 1-11 2010;	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Thematisch nicht relevant
Sandhu JS. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. J Endourol 2005; 19 (10): 1196-8.	Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Kurzbewertung
Fallserie In dieser retrospektiven Auswertung werden die Behandlungsergebnisse von 24 Patienten unter Antikoagulantien-Therapie dargestellt, die mittels PVP operiert wurden. Von den 24 Patienten nahmen 8 ein Cumarin ein (Warfarin), 2 Clopidogrel und 14 ASS (wobei Warfarin 2 Tage prä-OP abgesetzt und einen Tag post-OP wieder angesetzt wurde). Das mittlere Alter betrug 75 Jahre, das mittlere Prostatavolumen 82 cm³ (34-164 cm³). Das Follow-Up betrug maximal 12 Monate, wobei zu diesem Zeitpunkt nur noch 11 Patienten untersucht werden konnten, IPSS, Qmax und Restharn wurde bestimmt. Ergebnisse: Die mittlere OP-Zeit betrug 101 ± 45 Minuten, Bluttransfusionen wurden nicht notwendig, der Hämatokrit-Wert zeigte keine signifikanten Veränderungen (40.0 ± 4.0% auf 38.3 ± 4.4%). Zu einer relevanten postoperativen Hämaturie kam es nicht. Als Komplikationen werden genannt: Harnretention (n=1), retrograde Ejakulation (n=2) und Harnwegsinfektion (n=2). Die Autoren geben an, in dieser Arbeit ihre ersten Ergebnisse zur Anwendung der PVP bei einer Subpopulation von Patienten mit Antikoagulantien-Therapie darzustellen. Sie sehen die Methode als effektiv in Bezug auf die BPS-Symptomatik und sicher in Bezug auf das Risiko einer Blutung an.		

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
Bewertung: Diese Arbeit liefert Hinweise auf die sichere Durchführbarkeit der PVP bei Patienten unter Einnahme von Antikoagulantien. Ein Vergleich mit den Ergebnissen unter Anwendung anderer Verfahren ist mangels Vergleichsgruppe jedoch nicht möglich.		
Sarica K, Alkan E, Luleci H, Tasci AI. Photoselective vaporization of the enlarged prostate with KTP laser: long-term results in 240 patients. J Endourol 2005; 19 (10): 1199-202.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. J Urol 2005; 173 (6): 2048-53.	Comparative Study;Journal Article;Research Support, N.I.H., Extramural;Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (epidemiologische Arbeit)
Schelin S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. Eur Urol 2001; 39 (4): 400-4.	Clinical Trial;Journal Article. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Primärliteratur / Fallserie
Seifert HH, Hermanns T, Sulser T. Die Greenlight-Laservaporisation der Prostata zur Therapie des benignen Prostatasyndroms. Entwicklung und Stellenwert. [GreenLight laser vaporisation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. Development and significance]. Urologe A 2008; 47 (8): 964-8.	English Abstract;Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Informationssynthese / narrativer Review
Sountoulides P, Tsakiris P. The evolution of KTP laser vaporization of the prostate. Yonsei Med J 2008; 49 (2): 189-99.	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Informationssynthese / narrativer Review
Spaliviero M, Araki M, Culkin DJ, Wong C. Incidence, management, and prevention of perioperative complications of GreenLight HPS laser photoselective vaporization prostatectomy: experience in the first 70 patients. J Endourol 2009; 23 (3): 495-502.	Clinical Trial;Journal Article. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Primärliteratur / Fallserie
Sroka R, Muschter R, Perlmutter AP. Interstitial Holmium:YAG Laser Application: A New Procedure for Prostatic Tissue Ablation. J Urol 1997; 157 (Suppl): 41.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	In diesem Abstract wird die tierexperimentelle Anwendung eines Holmium-Lasers beschrieben. Für die Bewertung von zur Bewertung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit oder sektorspezifischen Aspekten und der Wirtschaftlichkeit

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
		ergeben sich hieraus keine Hinweise.
Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulchaker JC, Nseyo UO, Hai MA. Impact of prostate-specific antigen level and prostate volume as predictors of efficacy in photoselective vaporization prostatectomy: analysis and results of an ongoing prospective multicentre study at 3 years. BJU Int 2006; 97 (6): 1229-33.	Evaluation Studies;Journal Article;Multicenter Study;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Temml C, Ponholzer A, Gutjahr G, Berger I, Marszalek M, Madersbacher S. Nocturia is an age-independent risk factor for hip-fractures in men. Neurourol Urodyn 2009; 28 (8): 949-52.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Thematisch nicht relevant
Truzzi JC, Almeida FM, Nunes EC, Sadi MV. Residual urinary volume and urinary tract infection--when are they linked? J Urol 2008; 180 (1): 182-5.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Thematisch nicht relevant
van Dijk MM, Wijkstra H, Debruyne FM, De La Rosette JJ, Michel MC. The role of nocturia in the quality of life of men with lower urinary tract symptoms. BJU Int 2009;	JOURNAL ARTICLE. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus liegt auf QoL Aspekten bei Pat. mit LUTS und Nykturie)
van Exel NJ, Koopmanschap MA, McDonnell J, Chapple CR, Berges R, Rutten FF. Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six european countries: report of the TRIUMPH study. Eur Urol 2006; 49 (1): 92-102.	Journal Article;Research Support, Non-U.S. Gov't. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Kurzbewertung
Beobachtungsstudie mit gesundheitsökonomischer Evaluation In dieser europäischen multizentrischen Beobachtungsstudie wurden Patienten mit LUTS/BPS untersucht und die Kosten der Behandlung unter Berücksichtigung der verschiedenen Behandlungsstrategien (Medikamentös, operativ). Ergebnisse: Eine detaillierte Ergebnisdarstellung muss hier nicht erfolgen. Bewertung: In dieser Arbeit liegt der Fokus auf einer gesundheitsökonomischen Evaluation der Behandlungskosten bei Patienten mit LUTS/BPS. Da von den 5057 eingeschlossenen Patienten nur 262 (4.9%) operiert wurden und hier bei der Ergebnisdarstellung nur zwischen TURP, Adenomenukleation und *Minimalinvasiver Therapie* unterschieden wurde, sind vergleichende Aussagen in Bezug auf die zu bewertenden Verfahren anhand dieser Arbeit nicht möglich.		
Wendt-Nordahl G, Huckele S, Honeck P, Alken P, Knoll T, Michel MS, Hacker A. 980-nm Diode laser: a novel laser technology for	Journal Article. Stellungnahme der Fa. Biolitec AG, BVMed (mit begleitender Stellungnahme von Prof. de la Rosette)	Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich Technikbericht

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
vaporization of the prostate. Eur Urol 2007; 52 (6): 1723-8.		
Williams JC, Epstein HB, Choai J. Interstitial Laser Coagulation of the Prostate: Effect on Intraprostatic Nerve Fibers. 1999; 161 (Suppl): 304.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Tierstudien / Grundlagenforschung / ausschließlich Technikbericht
Williams JC, et al. One and Two Year Outcomes of Interstitial Laser Coagulation of the Prostate in 250 Men: A Multicenter Experience with the Indigo 839e. J Urol 2000; 163 (suppl): 271.	Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 1--diagnosis. BMJ 2008; 336 (7636): 146-9.	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Informationssynthese / narrativer Review
Wojcik M, Dennison D. Photoselective vaporization of the prostate in ambulatory surgery. AORN J 2006; 83 (2): 330-40, 343.	Journal Article;Review. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Informationssynthese / narrativer Review
Wong C, Araki M, Tonkin JB. High-power potassium-titanyl-phosphate or lithium triboride laser photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic approach. J Endourol 2007; 21 (10): 1141-4.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Primärliteratur / Fallserie
Wosnitzer MS, Rutman MP. KTP/LBO laser vaporization of the prostate. Urol Clin North Am 2009; 36 (4): 471-83, vi.	Journal Article;Review. Stellungnahme der BvMed, Fa. AMS Deutschland GmbH	Informationssynthese / narrativer Review
Zhang K, Xu Z, Zhang J, Wang H, Zhang D, Shi B. Clinical significance of urodynamic analysis in patients with benign prostatic enlargement complicated with diabetes mellitus. Urol Int 2008; 81 (2): 149-52.	Comparative Study;Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Klaus Höfner; Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Richard Berges	Sonstiges (Fokus der Arbeit liegt auf der Bewertung urodynamischer Untersuchungen)
Zlotta AR, Schulman CC. Interstitial laser coagulation for the treatment of benign prostatic hyperplasia using local anaesthesia only. BJU Int 1999; 83 (3): 341-2.	Journal Article. Stellungnahme der Akademie der Deutschen Urologen, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Rolf Muschter	Kurzbewertung
Fallserie In dieser Fallserie schildern die Autoren die Behandlungsergebnisse bei 10 Patienten, die in Lokalanästhesie (in Kombination mit einer Analgosedierung) mit dem Verfahren ILK operiert wurden. Das Alter der Patienten wird mit 61-88 Jahren angegeben, die Prostatagröße mit 22 bis 85g. Ein 3-		

Quelle	Typ / Stellungnahme	Bewertung
monatiger Follow-Up wird genannt, wobei klinische Parameter wie IPSS, Qmax und Restharnvolumen nicht dargestellt werden. Ergebnisse: In Bezug auf Komplikationen wird dargestellt, dass es zu keinen Blutungen/Bluttransfusionen oder Infektionen durch die transrektale Applikation des Lokalanästhetikums gekommen war. Die Autoren weisen auf derzeit (Stand 1999) durchgeführte größere prospektive Studien hin, in denen die ILK in Lokalanästhesie untersucht werde. Bewertung: Diese Arbeit stellt im Wesentlichen eine Technikbeschreibung dar, in der die prinzipielle Durchführbarkeit der ILK in Lokalanästhesie/Analgosedierung dargestellt wird.		

B-10.5.6.3 Datenextraktion und –bewertung der Publikation von Bach (2010)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	**Quelle**	Bach et al. Thulium:YAG 2 µm cw laser prostatectomy: where do we stand? World J Urol 2010; 28: 163-168. Peer review Ja
2	**Dokumententyp**	Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese
3	**Bezugsrahmen**	Akademisch. Die Autoren geben an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.
4	**Erkrankung / Indikation**	Benigne Prostatahyperplasie BPH
5	**Fragestellung / Technologie**	Wirksamkeit (Efficacy) der Thulium-Laser-Therapie (Tm:YAG Prostatektomie) bei BPH
6	**Methodik**	Medline-Recherche Kriterien: Publikationen mit Peer-Review, Tm:YAG 2 µm Laser, Thulium-Laser-Prostatektomie, Revolix Auswertung für jedes der Sub-Verfahren Analyse der Kriterien Wirksamkeit (Efficacy), Dauerhaftigkeit, Komplikationsrisiko
7	**Ergebnisse**	Insgesamt 16 Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien, davon 2 Technikberichte, 2 experimentelle Arbeiten, 12 klinische Studien; 3 technische Verfahren werden beschrieben: Vaporisation, Resektion, Enukleation Vaporisation (Tm:YAG Vaporisation, ThuVaP): 1 Fallserie mit klinischen Daten zu n = 99 Patienten; Vergleichsstudien stehen noch aus Resektion (Tm:YAG VapoResektion entspricht dem 2 µm continuous wave Tm:YAG Lasersystem, ThuVaRP): 1 RCT und 1 CCT, TURP als Vergleichsmethode; die Arbeiten zeigen vergleichbare Effekte bei reduzierter Morbidität im Tm:YAG-Studienarm (insbes. Blutung, Katheterliegezeit, Krankenhausliegezeit); Reduktion der Obstruktion Enukleation (Tm:YAG VapoEnukleation, ThuVEP; reine Enukleation ThuLEP): Erste Machbarkeitsstudien der Autoren des Reviews deuten auf eine effiziente Gewebeentfernung und Symptomlinderung hin; klinische Daten fehlen derzeit Metaanalyse aufgrund der Heterogenität der Studien nicht möglich
8	**Ökonomische Evaluation**	Nein
8.1	**Methodik der ökonomischen Evaluation**	Nicht durchgeführt
8.2	**Ergebnisse der ökonomischen Evaluation**	Entfällt
9	**Fazit der Autoren**	Bei der Thulium-Laser-Therapie handelt es sich um verschiedene, junge, vielversprechende Verfahren. Groß angelegte, prospektive und randomisierte Studien sind notwendig, um die ersten vielver-

		sprechenden Ergebnisse zu überprüfen. Konkret liegen - für die TmLRP erste Erkenntnisse aus vergleichenden Studien vor, die vor einer abschließenden Bewertung des Nutzens um weitere Arbeiten ergänzt werden müssen; - für die TmL-Enukleationsverfahren derzeit keine ausreichenden wissenschaftlichen Kenntnisse vor; - für die TmL-Vaporisationsverfahren derzeit keine ausreichenden wissenschaftlichen Kenntnisse vor.
10	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um einen systematischen Review mit qualitativer Auswertung der Originalarbeiten der einige Berichts- und Analysemängel aufweist wie etwa die fehlende Benennung des Recherchezeitraums oder der Aggregation von Daten in Tabelle 2 trotz des Hinweises, dass eine Metaanalyse auf Grund der Heterogenität der Primärstudien nicht möglich ist. Die Schlussfolgerungen der Autoren können nachvollzogen werden. Stärke der Arbeit ist, dass eine übersichtliche Darstellung der bisherigen Erkenntnisse zur Thulium-Laser-Therapie versucht wurde sowie die Bemühung, eine eindeutige Klassifizierung und Bezeichnung der Verfahren zu implementieren. Als Schwächen der Arbeit ist zu nennen, dass Aussagen und Daten aus Arbeiten unterschiedlicher Evidenzstufen zusammengeführt werden. Es fehlen zudem Bewertungen zur Qualität der herangezogenen Studien; die Angaben zu Literaturrecherche und Auswertung sind lückenhaft. Die Arbeit ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

B-10.5.6.4 Datenextraktion und –bewertung der Publikation von Rieken (2010)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	**Quelle**	**Rieken M, Ebinger MN, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A**. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. World J Urol 2010; 28 (1): 53-62. ***Peer Review: Ja***
2	**Dokumententyp**	***Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen (bitte ankreuzen):*** ☐ **HTA-Bericht** ☐ **Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)** **X Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese** ☐ **Evidenzbasierte Leitlinie** ☐ **Narrativer Review** ☐ **Nicht eindeutig zuordenbar**
3	**Bezugsrahmen**	Mögliche Interessenskonflikte werden von einem Autor angegeben (Bachmann), alle anderen geben an, keine Interessenskonflikte zu haben.
4	**Erkrankung / Indikation**	Laserbehandlung des benignen Prostatasyndroms
5	**Fragestellung / Technologie**	Komplikationen der Laserbehandlung
6	**Methodik**	Systematisches Vorgehen: MEDLINE-Recherche der „vergangenen vier Jahre“ (vermutlich 2006-2009) zu den Laserverfahren HoLEP, PVP und KTP- oder LBO-Lasern. Publikationen in englischer Sprache wurden berücksichtigt. Die Suchstrategie ist nicht angegeben. Keine Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien

		Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien über die Angabe des Evidenzlevels einzelner Studien. Die Beschreibung der Merkmale der eingeschlossenen Studien ergibt sich teilweise aus dem Text (Studientyp) und aus den Tabellen 1 und 2 (Fallzahl und follow-up), eine Gewichtung der eingeschlossenen Studien erfolgt nicht.
7	**Ergebnisse**	**HoLEP** *Intraoperative Komplikationen* Insgesamt wir die Rate der intraoperativen Komplikationen als gering eingestuft, Ein Zusammenhang mit der Erfahrung des Operateurs wird als gegeben angesehen. Gegenüber der TURP haben Patienten nach einer HoLEP eine kürzere Katheterisierungszeit, einen kürzeren stationären Aufenthalt, weniger Blutverlust und daher auch weniger Transfusionsbedarf bei vergleichbarem funktionellen Outcome. *Early complications* Die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs im ersten Monat lag zwischen 2,9 und 12%, Blutungen und Koagelbildungen waren selten. Die Drang-Inkontinenzrate war der der TURP vergleichbar, es zeigte sich allerdings eine signifikant häufigere Dysurie-Symptomatik gegenüber der TURP (58,9 vs. 29,5%). *Late complications* Die Re-Operationsraten von TURP und HoLEP sind nach drei Jahren vergleichbar (6,6 vs. 7,2%). Daten zu den Einschränkungen der Sexualfunktion sind für die längeren Follow-up Zeiträume spärlich, weisen aber auf eine Vergleichbarkeit der Einschränkungen zwischen TURP und HoLEP hin. **PVP** *Intraoperative Komplikationen* Der PVP wird eine hohe intraoperative Sicherheit bescheinigt. Die Nebenwirkungsraten waren in größeren Fallserien durchweg gering. Die konventionellen Operationsmethoden haben ein größeres Risiko für eine Blutung aufgewiesen, was für größere Prostatae in einem RCT belegt werden konnte. *Early complications* Vor allem die Rate von Harnverhalten ist bei der PVP in einer hochwertigen Studie gegenüber der TURP für Patienten mit großen Prostatae deutlich erhöht (15,3 vs. 2,7%). Die Rate der postoperativen Komplikationen war in einem weiteren RCT gegenüber der TURP nicht signifikant erhöht. *Late complications* Insgesamt fehlen aussagekräftige Vergleichsstudien zur PVP, aus den vorhandenen Fallserien mit längerem Follow-up ergeben sich Re-Interventionsraten von 7,7%, ein kleineres RCT ermittelt eine hohe Re-Interventionsrate von 17,9% bei Patienten mit größeren Prostatae gegenüber der TURP, die keine Re-Intervention erforderlich machte. Die Beeinträchtigung der Sexualfunktion erschien nicht gesteigert, ein Unterschied in der Häufigkeit der erektilen Dysfunktion zur TURP oder OP konnte nicht festgestellt werden. **Diode laser vaporization** *Intraoperative Komplikationen* Daten der Evidenzstufen IIIb und IV liegen nur für 980- und 1470-nm Dioden-Laser vor. Im Vergleich zu Greenlight-Laser keine Blutungskomplikationen (0 Vs. 13%, p<0,01) trotz 51% antikoagulierter Patienten. Keine Kapselperforationen. Bei 4% Therapiewechsel zur TURP. *Late complications* Nur ein Jahr Nachbeobachtungszeit. Hier jedoch bereits 32,1% Reoperationen, bei 980-mn Dioden-Laser wegen Obstruktionen

		durch nekrotisches Gewebe oder Blasenhalsstriktur. Für den 1470-mn-Dioden-Laser zeigte sich eine 20%ige Reoperationsrate. **Thulium-laser vaporisation / laser enucleation** *Intraoperative Komplikationen* Blutungskomplikationen 3,4% bei TmLEP, 2,2% transfusionspflichtig. Keine Blutungskomplikationen bei der Vaporesektion. *Early postoperative complications* Nach TmLEP Harnwegsinfekte 6,8%, Zweiteingriffe 2,2% und Re-Katheterisierung 1,1%. Nach Tm-Laser-Vaporesektion 3,9-11,1% Harnwegsinfekte und keine Re-Katheterisierungen. Eine vorübergehende Drang-Inkontinenz schien seltener aufzutreten als bei der TURP (23,1 vs. 31,3%, p=0,36) *Late complications* Über ein Jahr Beobachtungszeit. Nach TmLEP 5,6% Re-Katheterisierung, 2,8-3,4% Re-Operation. Nach Tm-Laser-Vaporesektion 54 Fälle, in denen eine Re-Operation erforderlich wurde (absolute Zahl aus Bach et al.). Die UEW retrograde Ejakulation (55%), Strikturen (1,9%) und Stress-Inkontinenz (keine) waren vergleichbar mit denen der TURP.
8	**Ökonomische Evaluation**	***nein***
8.1	**Methodik der ökonomischen Evaluation**	Nicht durchgeführt
8.2	**Ergebnisse der ökonomischen Evaluation**	Entfällt
9	**Fazit der Autoren**	Die Autoren beschreiben den Vergleich der verschiedenen Verfahren als schwierig, weil zumeist keine direkt vergleichenden Studien vorhanden sind und es keine einheitliche Klassifikation der Nebenwirkungen gibt. Die intraoperative Sicherheit der Laserverfahren wird insgesamt hervorgehoben. Insbesondere die HoLEP, die eng an der Enukleationsoperation orientiert ist, wird als sicher und vergleichbar wirksam hervorgehoben, was in hochwertigen Studien belegt sei. Lediglich die selbstlimitierenden Symptome der Dysurie fänden sich bei der HoLEP häufiger als bei den konventionellen Verfahren. Zur leichter zu erlernenden PVP, die eine sehr weite Verbreitung gefunden habe, lägen dagegen kaum valide Daten vor, vor allem in Bezug auf längere Follow-up Zeiten. Es sei aber ebenfalls von einer hohen intraoperativen Sicherheit auszugehen. Die übrigen Laserverfahren werden noch im Entwicklungsstadium gesehen und können ohne aussagekräftige RCT nicht abschließend beurteilt werden.
10	**Abschließende Bewertung**	Es handelt sich um einen systematischen Review mit qualitativer Auswertung der Originalarbeiten mit Fokussierung auf intraoperative, frühe und späte Komplikationen. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt. Die Arbeit fasst die aktuelle Literatur übersichtlich zusammen. Auch wenn die Recherchestrategie und das anschließende Screening nicht berichtet werden, handelt es sich um eine relevante Übersichtsarbeit. Die Ergebnisse dieses Reviews ergänzen die Ausführungen des IQWiG-Berichtes zu unerwünschten Ereignissen für die Verfahren HoLEP, PVP und TmLRP. Weitere, dem G-BA bisher noch nicht vorliegende, vergleichende Studien werden in diesem Review nicht genannt. Die Schlussfolgerungen der Autoren können nachvollzogen werden. Die Arbeit ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Kapitel B verwiesen).

C-2 Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung

C-2.1 Position DKG

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung ist festzustellen, dass die Verfahren **TUMT** und **TUNA** mit einer deutlich geringeren Invasivität einhergehen und zudem auch in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit zusätzlicher Gabe von Schmerzmitteln und Sedativa) durchgeführt werden können. Dies kann eine ambulante Durchführung ermöglichen. Für die Verfahren **ILK** und **HoBNI** wurde in den vorliegenden Studien eine ambulante Durchführbarkeit ebenfalls beschrieben. Ob die genannten Verfahren im konkreten Fall im stationären oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz finden, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand und etwaigen Begleiterkrankungen des Patienten ab. Bei den Verfahren **VLAP, CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP** und **TmLRP** ist postoperativ insbesondere aufgrund einer höheren Invasivität, eines Blutungsrisikos oder der Notwendigkeit der Einlage eines Spülkatheters eine stationäre Überwachung angezeigt. Eine Durchführung ist im deutschen Versorgungskontext mithin nur im Rahmen einer Krankenhausbehandlung möglich. Eine positive leistungsrechtliche Bewertung der Verfahren CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP und TmLRP in Bezug auf die vertragsärztliche Versorgung kann nur dahingehend erfolgen, dass diese nur als belegärztliche Leistung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erbracht werden können.

Die Verfahren **HIFU, WIT, TEAP** und **HoBNI** wären prinzipiell ambulant im Kontext der vertragsärztlichen Versorgung erbringbar. Aufgrund der Tatsache, dass für diese Verfahren keine ausreichenden Hinweise zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit vorliegen, sind die Voraussetzungen für die Erbringung als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung jedoch nicht gegeben.

Die vom IQWiG genannten Verfahren „**Hybrid-Laser-Therapie**“ und „**VLAP-DB**“ stellen keine in der Literatur einheitlich definierten, abgrenzbaren Entitäten dar, somit kann eine sektorspezifische Abwägung hierzu nicht erfolgen.

C-2.2 Position GKV-SV / KBV

Die Holmium-Laser-Enukleation und die Holmium-Laser-Resektion sind ebenso wie die TURP grundsätzlich für die vertragsärztliche Versorgung geeignet. Dabei stellen die beiden Holmium-Laserverfahren auf Grund ihrer spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

C-3 Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung

C-3.1 Position DKG

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der jeweiligen nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne die jeweiligen Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss lagen nicht für alle bewerteten Verfahren entsprechende Evaluationen vor. Auch ist zu bedenken, dass sich bzgl. der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus anderen Gesundheitssystemen auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund diverser relevanter Umstände Probleme ergeben können. Die von einigen Stellungnehmenden eingebrachten Erwägungen zur Wirtschaftlichkeit konnten lediglich Hinweise auf zu beachtende Aspekte aufzeigen.

In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden und die leistungsrechtliche Bewertung vornehmlich auf Basis der vorgenommene differenzierten Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit nebst der Betrachtung sektorspezifischer Aspekte erfolgen.

C-3.2 Position GKV-SV / KBV

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Zwar liegen Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit einiger der hier bewerteten Verfahren vor, dem G-BA stehen jedoch für den deutschen Versorgungskontext keine der erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zur Verfügung. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

Grundsätzlich bleibt festzustellen, dass medizinische Verfahren prinzipiell nur wirtschaftlich sein können, wenn sie einen Nutzen haben. Da für eine Reihe der nichtmedikamentösen Verfahren zur Behandlung des BPS der Nutzen nicht belegt ist (vgl. Teil B), muss ihre Wirtschaftlichkeit in Frage gestellt werden.

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO

Nachdem der G-BA seine Beratungen zur Änderung der KHMe-RL bezüglich des Einsatzes der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) weitestgehend abgeschlossen hatte, wurde der BÄK gemäß Beschluss des UA MB vom 2. September 2010 mit Schreiben vom 8. September 2010 Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu den vorgelegten Positionen der DKG (s. Kapitel D-2.1) und von GKV-SV / KBV (s. Kapitel D-2.2) gegeben.

Die BÄK wurde gebeten, ihre Stellungnahme bis zum 19. Oktober 2010 einzureichen. Sie wurde außerdem darauf hingewiesen, dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und dass die Stellungnahme in die nach Abschluss der Beratungen zu veröffentlichende Zusammenfassende Dokumentation aufgenommen werden kann.

Die Stellungnahme der BÄK ging am 19. Oktober 2010 in der Geschäftsstelle des G-BA ein (s. Kapitel D-2.3).

D-1 Würdigung der Stellungnahme nach 1. Kapitel § 13 VerfO

D-1.1 Position DKG

Die BÄK wurde mit Schreiben vom 8. September 2010 um eine Stellungnahme gebeten. Aufgrund der umfangreichen Beratungsunterlagen und der Komplexität der diversen zu bewertenden Verfahren wurde seitens der BÄK um eine Verlängerung der Stellungnahmefrist von 4 auf 8 Wochen gebeten. Der G-BA gewährte daraufhin eine Frist von 6 Wochen.

In Ihrer Stellungnahme vom 19. Oktober 2010 verweist die BÄK zunächst auf die zuletzt 02/2009 aktualisierte Leitlinie der urologischen Fachgesellschaft (DGU) und des Berufsverbandes der Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) und nennt zusammenfassend die hier getroffenen Aussagen.

Die BÄK nimmt keine eigene Bewertung der diesem Bewertungsverfahren zugrunde liegenden Evidenz vor. Sie kommt jedoch zu einer kritischen Bewertung des vom IQWiG vorgeschlagenen Bewertungsverfahrens in Bezug auf die Irrelevanzgrenze für die Symptomatik zur Beurteilung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Behandlungsverfahren. Hierbei wird hinterfragt, ob das gewählte Vorgehen nicht einer Validierung durch ein unabhängiges Messinstrument bedurft hätte und ob anstelle der vom IQWiG gewählten IPSS-Symptom-Score-Änderung von mindestens 3,1 Punkten nicht ein absoluter Unterschied von 4 Punkten ein geeigneteres – weil international etabliertes – Maß für die Irrelevanzgrenze hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit dargestellt hätte.

Es wird thematisiert, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zu unerwünschten Effekten nicht möglich war. Aufgrund der relativen Seltenheit dieser Ereignisse und der vergleichsweise geringen Stichprobenumfänge könne dies dazu führen, dass möglicherweise vorhandene Unterschiede bei Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsraten unentdeckt geblieben sind und so fälschlicherweise von einer Nicht-Unterschiedenheit der Prüfverfahren im Vergleich zum Standardverfahren ausgegangen wurde. Es wird hinterfragt, ob hier eine Informationsaggregation und –bewertung über ein Datenpooling hinaus gegebenenfalls durch die Definition zusammengefasster Endpunkte erzielbar gewesen wäre.

Es wird bemängelt, dass in der Position „B“ (GKV-SV/KBV) den im IQWiG-Stellungnahmeverfahren vorgetragenen – auch methodischen – Einwänden nicht hinreichend Rechnung getragen wurde. Ebenso wäre es laut BÄK wünschenswert gewesen, wenn hier eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit in Bezug auf verschiedene Patientenuntergruppen erfolgt wäre. Diese solle bei der Beschlussfassung Berücksichtigung finden.

Im Fazit würde die BÄK es begrüßen, wenn die Vielfalt der therapeutischen Optionen mit vergleichbarer oder annähernd gleicher Wirksamkeit und unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen erhalten und das therapeutische Armamentarium erweitert werden könnte. Vor diesem Hintergrund unterstützt die BÄK die Zielsetzung, über ein breites Repertoire wirksamer nichtmedikamentöser lokaler Verfahren zu verfügen. Ergänzend zum ursprünglichen Entwurf der Position „A“ (DKG), welche eine Aufnahme der Verfahren TUMT, TUNA und ILK in die vertragsärztliche Versorgung vorsehen wird vorgeschlagen, diese um die Holmium-Laserverfahren HoLRP und HoLEP zu ergänzen.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weiteren Beratungen einbezogen. Eine Notwendigkeit zur Modifizierung des Beschlussvorschlages der DKG ergab sich daraus, dass zwischenzeitlich die Verortung belegärztlich zu erbringender Leistungen in Richtlinien neu aufgeworfen wurde. GKV-SV und KBV sahen es als zwingend notwendig an, dass neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren – auch wenn diese ausschließlich stationär erbracht werden können – in der Anlage I der MVV-RL („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) aufgeführt werden, damit diese eine Aufnahme in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) erfahren und als belegärztliche Leistung abgerechnet werden können. Der Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL wurde daher um jene Verfahren erweitert, die auch in die Änderung der Anlage I der KHMe-RL Eingang gefunden haben (CLAP, PVP, HoLAP, HoLEP, HoLRP, TmLRP). Hierbei wurde allerdings der Umstand präzisiert, dass es sich bei diesen Verfahren nicht um regelhaft ambulant erbringbare vertragsärztliche Leistungen handelt, sondern diese nur im Kontext einer belegärztlichen Behandlung stationär erbracht werden können.

Inhaltlich bestätigen die Ausführungen der BÄK die Vorbehalte bzgl. der vom IQWiG gewählten Methodik und die mangelnde Berücksichtigung von Aspekten der medizinischen Notwendigkeit in der Position „B“ (GKV-SV/KBV).

D-1.2 Position GKV-SV / KBV

Die Bundesärztekammer greift mit ihrer Stellungnahme vom 19.10.2010 die folgenden Punkte in der Bewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms auf:

6) Irrelevanzgrenze
7) Zusammengefasste Endpunkte und Datenpooling zur Beurteilung unerwünschter Effekte
8) Würdigung von Stellungnahmen zum Vorbericht des IQWiG durch den G-BA
9) Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Verfahren im Hinblick auf verschiedene Patientengruppen
10) Begründung der Mindestmenge zur Qualitätssicherung

Diese Punkte werden wie folgt gewürdigt:

ad 6) Hierzu sei auf Kapitel B-5.1.1 der Zusammenfassenden Dokumentation verwiesen, in dem ausführlich erläutert wird, dass das IQWiG die Irrelevanzgrenze nachvollziehbar und im Einklang mit internationalen Erfahrungen sachgerecht festgelegt hat.

ad 7) Die BÄK regt an, dass möglicherweise vorhandene Unterschiede bei Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsraten erfasst werden sollen, indem - trotz der eingeschränkten Studienqualität und der oftmals rudimentären Darstellung unerwünschter Effekte – Endpunkte zusammengefasst werden. Dieser Position ist entgegen zu halten, dass bei eingeschränkter Studienqualität die Aggregation unzureichend erhobener Endpunkte zu einem zusammengefassten Endpunkt die Aussagesicherheit nicht erhöht. Hinzu kommt, dass die Interpretation zusammengefasster Endpunkte oftmals schwierig ist,

da die Relevanz der einzelnen Endpunkte sich z. T. erheblich unterscheidet. Die Betrachtung der Nebenwirkungsraten wird allerdings überhaupt erst relevant, wenn ein Verfahren einen belegten Nutzen für den Patienten hat.

ad 8) Die Stellungnahmen, die beim IQWiG zu seinen Vorberichten eingehen, werden vom IQWiG selbst gewürdigt und schlagen sich in dem von allen Bänken des G-BA akzeptierten Abschlussbericht nieder.

ad 9) Würden die wissenschaftlichen Daten zuverlässige Aussagen zu verschiedenen Patientengruppen zulassen, hätte der G-BA diese berücksichtigt. Leider fehlen diese Daten jedoch weitgehend. Zwar finden sich in der Literatur gelegentlich Aussagen, wie etwa, dass sich die TUMT für Behandlung von Hochrisikopatienten eignen würde. Doch eine klinische Studie, die dies belegen würde, konnte nicht identifiziert werden.

ad 10) Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS dienen ausschließlich der Patientensicherheit. In der Literatur ist unstrittig, dass die Expertise des Anwenders für ein gutes Behandlungsergebnis von Bedeutung ist. Von dieser wird ausgegangen, wenn die/der Behandelnde die genannten Verfahren in ausreichender Zahl selbständig durchgeführt hat.

Aus den genannten Gründen ergibt sich aus der Stellungnahme der BÄK kein Änderungsbedarf an dem vorgelegten Beschlussentwurf.

D-2 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens

D-2.1 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position DKG)

Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie
Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Vom TT. Monat 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. 2006, S. 1523), zuletzt geändert am TT. Monat 2010 (BAnz. 2010, S. XXX), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ werden nach Nummer 16 die folgende Nummer 17 bis 19 eingefügt:

„17. Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

§ 1 Indikation

Die TUMT darf bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung erbracht werden.

§ 2 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

Die TUMT kann nur von Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über ausreichende Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten im Umgang mit dem genannten Verfahren verfügen.

Bei der Einbeziehung des Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die Behandlungsalternativen und die jeweiligen Vor- und Nachteile geboten. Aufklärung und Einwilligung des Patienten sind zu dokumentieren.“

18. Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)“

§ 1 Indikation

Die TUNA darf bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung erbracht werden.

§ 2 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

Die TUNA kann nur von Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und

abgerechnet werden, die über ausreichende Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten im Umgang mit dem genannten Verfahren verfügen.

Bei der Einbeziehung des Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die Behandlungsalternativen und die jeweiligen Vor- und Nachteile geboten. Aufklärung und Einwilligung des Patienten sind zu dokumentieren."

19. Interstitielle Laserkoagulation (ILK) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)"

§ 1 Anerkannte Verfahren

Die ILK darf bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung erbracht werden:

§ 2 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

Die ILK kann nur von Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über ausreichende Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten im Umgang mit den genannten Verfahren verfügen.

Bei der Einbeziehung des Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die Behandlungsalternativen und die jeweiligen Vor- und Nachteile geboten. Aufklärung und Einwilligung des Patienten sind zu dokumentieren."

II. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" wird Nummer 15 neu gefasst:

„15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata mit Ausnahme der in Anlage I Nr. 19 genannten interstitiellen Laserkoagulation (ILK)"

III. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" werden die Nummern 14 und 20 gestrichen und ersetzt durch die Formulierung „nicht besetzt".

IV. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" werden folgende Nummern 44 bis 47 eingefügt:

„44. Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU]) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

45. Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

46. Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

47. Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)“

V. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Vom TT. Monat 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Behandlungsmethode: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms	2
2.2	Begründung des Beschlusses	5
2.3	Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer	6
3	Verfahrensablauf	7
4	Fazit	7

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag zur Beratung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (NMLV BPS) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 27. September 2001 gestellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des diagnostischen Einsatzes der NMLV BPS berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts und eines ergänzend durchgeführten Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahme der Bundesärztekammer.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik bei den Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität und sozialen Teilhabe führen kann.

Die Therapie des BPS kann prinzipiell medikamentös oder operativ/interventionell erfolgen. Die Indikation zur Anwendung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und des Grades der Obstruktion unter Berücksichtigung von individuellen Befundkonstellationen, Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen gestellt. Die *Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)* stellt in ihrer aktuellen S2-Leitlinie die therapeutischen Optionen dar und gibt Hinweise zu deren abgestufter Anwendung im Sinne eines Therapiealgorithmus. Es wird jedoch betont, dass jeder Therapie eine adäquate Diagnostik vorausgehen müsse und die Therapie individuell anzupassen und dem Indikationsbereich der einzelnen Medikamente bzw. Verfahren entsprechend anzuwenden sei.

Die folgenden nichtmedikamentösen lokalen Verfahren wurden vom G-BA bewertet:

- **Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)**
  Bei der Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP, auch als Kontaktlaservaporisation – CLV - bezeichnet) wird der Laser in direkten Kontakt mit dem Prostatagewebe gebracht. Aufgrund der hohen Energiedichte des Lasers kommt es hier-

bei zu einer Vaporisation des Gewebes. Bei dieser Methode kommen verschiedene Lasersysteme zum Einsatz, die sich hinsichtlich der Wellenlänge und Energiedichte unterscheiden (Nd:YAG, Holmium:YAG und KTP).

- **Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)**
  Bei der visuellen Laserablation der Prostata (VLAP) wird durch Hitzeeinwirkung mittels Laser eine Koagulationsnekrose des Prostatagewebes induziert, die sekundär zu einer Gewebeablation führt. Das vom IQWiG abgegrenzte Verfahren VLAP DB (DB steht für Debridement) stellt aus medizinisch-fachlicher Sicht keine eigene Entität dar.
- **Hybrid Laser-Therapie**
  Das IQWiG gruppiert verschiedene Verfahren, in denen Laser mit einer resezierenden/vaporisierenden und koagulierenden Komponente kombiniert verwendet wurden, als eigene Entität („Hybrid-Laser-Therapie"). Eine solche Betrachtung hat sich in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt.
- **Interstitielle Laserkoagulation (ILK)**
  Bei der interstitiellen Laserkoagulation (ILK) werden Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser eingesetzt. Die Laserfasern werden in der Regel transurethral in das Prostatagewebe eingebracht (eine perineale Einbringung ist ebenfalls beschrieben) und erzeugen über thermische Effekte eine Koagulationsnekrose, die zu einer sekundären Ablation führt.
- **Photoselektive Vaporisation (PVP)**
  Bei der photoselektiven Vaporisation der Prostata (PVP) kommen KTP-Laser mit einer bestimmten Wellenlänge (532nm) zum Einsatz, deren Licht im Gewebe stärker resorbiert wird. Technisch handelt es sich hierbei um ein Vaporisationsverfahren mit einem Kontaktlaser, welches somit prinzipiell der *„Contact laser ablation of the prostate"* (CLAP) zuzuordnen ist.
- **Holmium-Laser-Ablation (HoLAP)**
  Die Laserablation mittels Holmium-Laser (HoLAP) ist ein Kontaktlaserverfahren, das zu einer Vaporisation des Gewebes führt und somit prinzipiell der CLAP zuzuordnen ist.
- **Holmium-Laser-Resektion der Prostata (HoLRP)**
  Bei der Prostataresektion mittels Holmium-Laser (HoLRP) wird das Gewebe ähnlich wie bei der TURP reseziert, hierbei ist ggf. eine Zerkleinerung der Gewebeteile in situ erforderlich.
- **Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP)**
  Die Prostataenukleation mittels Holmiumlaser (HoLEP) ist technisch mit der offenen Adenomenukleation verwandt. Zur Entfernung der Gewebestücke muss in situ eine Verkleinerung mit einem Morcellator erfolgen.
- **Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)**
  Die Blasenhalsinzision mittels Holmiumlaser (HoBNI) entspricht bzgl. Indikationsstellung und den zu erwartenden Effekten weitgehend der TUIP. Hierbei wird lediglich eine Inzision vorgenommen, es kommt zu keinem Gewebeabtrag.
- **Thulium-Laser-Resektion (TmLRP)**
  Bei der Prostataresektion mittels Thulium-Laser (TmLRP) wird das Gewebe ähnlich wie bei der TURP reseziert, hierbei ist ggf. eine Zerkleinerung der Gewebetei-

le in situ erforderlich. Die TmLRP ist der Laserresektion mittels Holmium-Laser sehr ähnlich und unterscheidet sich im Wesentlichen durch die Wellenlänge des eingesetzten Lasers und durch die Form der Energieabgabe (bei Holmium gepulst, bei Thulium kontinuierlich).

- **Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)**
  Beim Verfahren TUMT wird mittels einer transurethral eingeführten Mikrowellensonde eine thermische Nekrose im Prostatagewebe induziert. Sekundär kommt es durch Geweberesorption zu einer Ablation. In Bezug auf die Intensität (im Sinne der im Gewebe erreichbaren Temperaturen von 45-70°) ist zwischen niedrig- und hochenergetischen Formen der TUMT zu unterscheiden (NE- und HE-TUMT).
- **Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)**
  Bei der Transurethralen Nadelablation (TUNA oder auch RFNA – Radiofrequenznadelablation) werden Nadelelektroden durch die Harnröhre in das Drüsengewebe der Prostata eingebracht und mittels hochfrequenten Stroms eine Koagulationsnekrose induziert.
- **Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU])**
  Bei der Methode HIFU wird fokussierter, hochfrequenter Ultraschall verwendet, um eine Koagulationsnekrose des Gewebes zu erreichen. Hierbei lassen sich Temperaturen im Gewebe von 80-100°C erreichen. Eine Überwachung der Energieapplikation ist zeitgleich über die transrektal eingeführte Ultraschallsonde möglich.
- **Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)**
  Bei der Wasserinduzierten Thermotherapie (WIT) wird durch Einführen eines Katheters, der mit etwa 60° C heißem Wasser durchspült wird, eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.
- **Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)**
  Bei der transurethralen Ethanolablation der Prostata wird durch eine transurethral-endoskopische Injektion von Ethanol in das Prostatagewebe eine Koagulationsnekrose induziert, welche zu einer sekundären Ablation führt.

Die nichtmedikamentösen lokalen Verfahren stellen Therapiealternativen zur weithin etablierten transurethralen Resektion der Prostata (TURP), ihren Modifikationen (Vaporisation [TUVP], Vaporesektion [TUVRP]), der transurethralen Inzision (TUIP) und der insbesondere bei sehr ausgeprägter Prostatavergrößerung zum Einsatz kommenden Adenomenukleation (offene Operation) dar.

Bei den bewerteten Therapieverfahren wird der Eingriff in der Regel transurethral, d.h. durch die Harnröhre durchgeführt (bei der ILK ist auch ein transperinealer Zugang beschrieben, bei der HIFU wird die Ultraschallsonde rektal platziert). Bei den resezierenden und vaporisierenden Verfahren und der Enukleation wird primär Gewebe abgetragen, während bei den koagulierenden Verfahren eine Nekrose erzeugt wird. Diese führt erst im zeitlichen Verlauf zu einem Gewebeabtrag. Als zugrundeliegende Energieformen kommen Hitze, Mikrowellen, Ultraschall, Hochfrequenzstrom, Laser oder eine Ethanolinjektion zum Einsatz.

Aus medizinisch fachlicher Sicht können die Therapieverfahren wie folgt gruppiert werden:

- resezierende Verfahren: HoLRP, HoLEP, TmLRP,
- vaporisierende Verfahren: HoLAP, CLAP, PVP
  ► Hybrid-Laser-Therapie
- koagulierende Verfahren: TUMT, ILK, TUNA, VLAP/VLAP DB, HIFU, WIT, (TEAP)
- sonstige: HoBNI

2.2 Begründung des Beschlusses

Die Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms im Vergleich zur „Standardtherapie" (vornehmlich der transurethralen Resektion der Prostata [TURP] und der Adenomenukleation) erfolgte auf Basis zweier Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), weiterer Primärstudien, Evidenzsynthesen und Leitlinien sowie unter Einbeziehung medizinisch-fachlicher Expertise. Es kann zusammenfassend festgestellt werden, dass in Bezug auf die Beeinflussung der obstruktiven und irritativen Symptomatik für die Methoden CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP, ILK und TUNA ein mit der TURP vergleichbares Behandlungsergebnis angenommen werden kann. Das Verfahren VLAP zeigte im direkten Vergleich zur TURP signifikant schlechtere Ergebnisse, auch gegenüber CLAP fanden sich Hinweise auf eine Unterlegenheit, so dass dieses Verfahren trotz der nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber kontrolliertem Zuwarten als nachrangig bezeichnet werden muss, zumal dieses Verfahren Hinweisen zufolge verlassen wurde. Beim Verfahren TUMT zeigt sich gegenüber Standard ebenfalls eine geringere Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik, aufgrund der Überlegenheit gegenüber Schein- und Nichtbehandlung sowie der medikamentösen Therapie und eines günstigen Nutzen-/Risikoprofils besitzt dieses Verfahren jedoch einen Stellenwert als wenig invasives und ambulant durchführbares Therapieverfahren insbesondere als Alternative bei Patienten mit ausgeprägten Begleiterkrankungen oder eingeschränktem Allgemeinzustand. Für das Verfahren HoBNI lagen keine ausreichenden Ergebnisse aus Studien, insbesondere im Vergleich zu Standard vor.

Bezüglich der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit konnten relevante Aspekte eruiert werden, welche die Erforderlichkeit von Therapiealternativen zur TURP bzw. Adenomenukleation begründen. Diese Alternativverfahren wurden vor allem deshalb entwickelt, da bei Anwendung der Standardtherapie TURP einige seltene, aber lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können. Insbesondere sind hier bedrohliche Blutungen und das sogenannte TUR-Syndrom zu nennen. Bei Letzterem kommt es zu einem Übertritt von Spülflüssigkeit in das Kreislaufsystem des Patienten. Aufgrund der Kreislaufbelastung und bedingt durch Elektrolytverschiebungen kann dies zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die untersuchten Alternativverfahren weisen methodenimmanent kein oder ein sehr viel geringeres Risiko für diese beiden wichtigen Komplikationen auf. Hierdurch ergeben sich wirksame und weniger invasive Behandlungsalternativen insbesondere für ältere und multimorbide Patienten. Auch können Alternativverfahren mit einem deutlich geringeren Blutungs-

risiko bei Patienten mit Gerinnungsstörungen bzw. unter Einnahme von Antikoagulantien angewendet werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten kann der Erhalt der antegraden Ejakulation, der vor allem mit den koagulierenden Verfahren besser gewährleistet werden kann, einen wichtigen Gesichtspunkt bei der Wahl des Therapieverfahrens darstellen.

Aus den Leitlinien der deutschen, europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften, denen eine umfangreiche Literaturbewertung und ein strukturierter Konsensfindungsprozess zugrunde lagen, konnten Hinweise auf den Stellenwert der Methoden abgeleitet werden. Hierbei zeigte sich, dass einige Verfahren mehrheitlich als noch nicht etabliert angesehen werden (*„Emerging therapies“:* HIFU, WIT und TEAP), bei einem anderen Verfahren (VLAP) ergaben sich Hinweise darauf, dass dieses bereits verlassen wurde.

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung ist festzustellen, dass die Verfahren TUMT und TUNA mit einer deutlich geringeren Invasivität einhergehen und zudem auch in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit zusätzlicher Gabe von Schmerzmitteln und Sedativa) durchgeführt werden können. Dies kann eine ambulante Durchführung ermöglichen.. Für die Verfahren ILK und HoBNI wurde in den vorliegenden Studien eine ambulante Durchführbarkeit ebenfalls beschrieben. Ob die genannten Verfahren im konkreten Fall im stationären oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz finden, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand und etwaigen Begleiterkrankungen des Patienten ab. Bei den Verfahren VLAP, CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP und TmLRP ist postoperativ insbesondere aufgrund einer höheren Invasivität, eines Blutungsrisikos oder der Notwendigkeit der Einlage eines Spülkatheters eine stationäre Überwachung angezeigt. Eine Durchführung ist im deutschen Versorgungskontext mithin nur im Rahmen einer Krankenhausbehandlung möglich. Eine leistungsrechtliche Bewertung dieser Verfahren in Bezug auf die vertragsärztliche Versorgung ist daher nicht angezeigt.

Die vom IQWiG genannten Verfahren „Hybrid-Laser-Therapie“ und „VLAP-DB“ stellen keine in der Literatur einheitlich definierten, abgrenzbaren Entitäten dar, somit kann eine leistungsrechtliche Bewertung hierzu nicht erfolgen.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss nicht für alle bewerteten Verfahren entsprechende Evaluationen vor. Die von einigen Stellungnehmenden eingebrachten Erwägungen zur Wirtschaftlichkeit konnten lediglich zu beachtende Aspekte aufzeigen. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden und die leistungsrechtliche Bewertung vornehmlich auf Basis der vorgenommenen differenzierten Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit nebst der Betrachtung sektorspezifischer Aspekte erfolgen.

2.3 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hier BÄK-Stellungnahme und Würdigung ergänzen

3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	27.09.2001	Antrag der KBV auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (NLVB BPS) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	06.10.2001	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
G-BA	16.11.2004	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der NLVB BPS
	03.06.2008	IQWiG-Abschlussbericht an G-BA
	14.09.2009	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Update-Bewertung (Rapid Report)
	14.12.2009	IQWiG: Update-Bewertung (Rapid Report) an G-BA
UA MB	02.09.2010	Einleitung Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB		Auswertung der Stellungnahmen und Abschluss der vorbereitenden Beratungen
G-BA		Abschließende Beratungen und Beschluss
		Mitteilung des Ergebniss der Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

4 Fazit

Folgende Verfahren sind hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzuerkennen und können als vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden:

- Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (**TUMT**)
- Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (**TUNA**)
- Interstitielle Laserkoagulation (**ILK**)

Folgende Verfahren sind hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht anzuerkennen und können somit nicht als vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden:

- Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [**HIFU**])
- Wasserinduzierte Thermotherapie (**WIT**)

- Transurethrale Ethanolablation der Prostata (**TEAP**)
- Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (**HoBNI**)

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

D-2.2 Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL mit Tragenden Gründen (Position GKV-SV / KBV)

Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Nicht medikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Vom TT. Monat 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1523), zuletzt geändert am TT. Monat 2010 (BAnz. 20xx, S. XXXX), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ werden nach Nummer XX die folgenden Nummern YY und ZZ eingefügt:

„YY. Holmium Laser Resektion (HoLRP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

§ 1 Indikation

Zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) ist zusätzlich zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP) die Holmium Laser Resektion (HoLRP) unter den in § 2 angegebenen Bedingungen zugelassen.

§ 2 Voraussetzungen zur Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) erfolgt auf der Grundlage der Indikationsstellung zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP). Die HoLRP kann dabei alternativ zur TURP eingesetzt werden.

§ 3 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistung nach § 1 kann nur von nach dem derzeitigen Stand der Weiterbildung ermächtigten Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der HoLRP verfügen. Die Leistungserbringung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist an die Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung gebunden.

Vorschlag X: Dazu hat die Urologin / der Urologe zu belegen, das jeweilige Verfahren in mindestens 50 Fällen selbständig erfolgreich angewendet zu haben.

Vorschlag Y: Satz streichen.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

- die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über das Risiko einer notwendigen Re-Intervention, über unerwünschte Wirkungen, über die therapeutische Bedeutung der TURP sowie über den natürlichen Verlauf des benignen Prostatasyndroms
- die fachgerechte Durchführung des jeweiligen Verfahrens

§ 4 Dokumentation

(1) Der durchführende Arzt hat zu dokumentieren:

- die Indikationsstellung anhand der in § 2 genannten Voraussetzungen
- ob es sich um eine Erst- oder Re-Intervention handelt
- welche Menge an Prostatagewebe entfernt wurde

(2) Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.

Vorschlag X: Die Qualität der abgerechneten Leistungen soll im Rahmen von Stichproben durch die Kassenärztlichen Vereinigungen überprüft werden.

Vorschlag Y: Satz streichen

ZZ. Holmium Laser Enukleation der Prostata (HoLEP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

§ 1 Indikation

Zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) ist zusätzlich zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bzw. Adenomektomie die Holmium Laser Enukleation der Prostata (HoLEP) unter den in § 2 angegebenen Bedingungen zugelassen.

§ 2 Voraussetzungen zur Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms (BPS) erfolgt auf der Grundlage der Indikationsstellung zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP). Die HoLEP kann dabei alternativ zur TURP bzw. Adenomektomie eingesetzt werden.

§ 3 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistung nach § 1 kann nur von nach dem derzeitigen Stand der Weiterbildung ermächtigten Fachärzten für Urologie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit dem jeweiligen Verfahren der HoLEP verfügen. Die Leistungserbringung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist an die Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung gebunden.

Vorschlag X: Dazu hat die Urologin / der Urologe zu belegen, das jeweilige Verfahren in mindestens 50 Fällen selbständig erfolgreich angewendet zu haben.

Vorschlag Y: Satz streichen.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

- die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über das Risiko einer notwendigen Re-Intervention, über unerwünschte Wirkungen, über die therapeutische Bedeutung der TURP sowie über den natürlichen Verlauf des benignen Prostatasyndroms
- die fachgerechte Durchführung des jeweiligen Verfahrens

§ 4 Dokumentation

(1) Der durchführende Arzt hat zu dokumentieren:

- die Indikationsstellung anhand der in § 2 genannten Voraussetzungen
- ob es sich um eine Erst- oder Re-Intervention handelt
- welche Menge an Prostatagewebe entfernt wurde

(2) Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen."

Vorschlag X: Die Qualität der abgerechneten Leistungen soll im Rahmen von Stichproben durch die Kassenärztlichen Vereinigungen überprüft werden."

Vorschlag Y: Satz streichen

II. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" werden nach der Nummer 43 die folgenden Nummern 44 bis 53 eingefügt:

„44. Hybrid Laser-Therapie (KTP/Nd:YAG oder CLAP/VLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)
45. Interstitielle Laserkoagulation (ILK) zur Behandlung des BPS
46. Holmium Laser Ablation (HoLAP) zur Behandlung des BPS
47. Holmium Laser Blasenhalsinzision (HoBNI) zur Behandlung des BPS

48. Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA) zur Behandlung des BPS
49. Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (HIFU) zur Behandlung des BPS
50. Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) zur Behandlung des BPS
51. Transurethrale Ethanolablation (TEAP) zur Behandlung des BPS“

III. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ werden die Nummern 15 und 20 gestrichen und ersetzt durch die Formulierung „nicht besetzt“.

IV. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“ nach Nummer X die Nummern E bis I angefügt:

„E. Kontakt-Laserablation (CLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist von 5 Jahren beantwortet werden.

F. Visuelle Laserablation (VLAP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist von 5 Jahren beantwortet werden.

G. Photoselektive Vaporisation (PVP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist von 5 Jahren beantwortet werden.

H. Thulium-Laser-Resektion (TmLRP) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Un-

terlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist von 5 Jahren beantwortet werden.

I. Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist von 5 Jahren beantwortet werden."

V. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe
zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Vom TT. Monat 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Beschreibung der Methoden	2
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen, lokalen Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS)	3
2.3	Notwendigkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung	5
2.4	Wirtschaftlichkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung	5
2.5	Würdigung der Stellungnahme	5
2.6	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	5
2.7	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	6
3	Verfahrensablauf	6
4	Fazit	6

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag zur Beratung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 27.09.2001 gestellt. Im Laufe der Beratungen wurde die Bezeichnung des Beratungsthemas in den mittlerweile gebräuchlicheren Begriff des „Benignen Prostatasyndroms (BPS)“ geändert.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02.06.2008 und des Rapid Reports vom 14.12.2009 (Update-Recherche), die Auswertungen der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichungen des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahme der Bundesärztekammer.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methoden

Im Bereich der nichtmedikamentösen Behandlung des BPS stehen neben den Standardverfahren weitere lokale Verfahren zur Verfügung, die auf die Verkleinerung einer vergrößerten Prostata abzielen:

Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)
Bei der CLAP kommt es über eine mittels modifiziertem Laserresektoskop transurethral eingeführte Nd:YAG-Laser-Kontaktsonde zu einer Vaporisation (Verdampfung) des Gewebes.

Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)
Eine über ein Zystoskop eingeführte Lasersonde wird dazu genutzt, unter Sicht Bereiche der Prostata so zu erhitzen, dass sie absterben. Der Übergang von Koagulation zu Vaporisation ist hier fließend.

Hybrid Laser-Therapie
Kombination von KTP-Laser mit Nd:YAG-Laser oder Kombination von VLAP mit CLAP. Hier werden koagulierende und vaporisierende Eigenschaften der Laser in der Absicht kombiniert, eine starke Größenreduktion der Prostata bei gleichzeitiger blutstillender Wirkung zu erreichen.

Interstitielle Laserkoagulation der Prostata (ILK)
Bei der ILK werden innerhalb der Prostata über einen transurethral eingeführten Laser Koagulationsnekrosen erzeugt.

Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)
Der sogenannte „Greenlightlaser“ emittiert grünes Licht mit der Wellenlänge 532 nm, dieses wird von rotem Gewebe besonders gut absorbiert und erreicht so eine Vaporisierung des Prostatagewebes.

Holmium-Laser-Therapie
Bei den Holmium-Laser-Verfahren wird der im mittleren Infrarotbereich abstrahlenden Laser unter transurethraler Führung zum „blutungsfreien" Schneiden von Gewebe eingesetzt. Je nach Schnittführung wird eine Ablation (HoLAP), Resektion (HoLRP), Enukleation (HoLEP) oder Inzision (HoBNI) erreicht.

Thulium-Laser-Resektion (TmLRP)
Ein der Holmium-Laser-Resektion sehr ähnliches Verfahren, das mit infrarotem Licht arbeitet und eine geringe Eindringtiefe aufweist.

Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)
Durch Anwendung von Wärme (30 – 60°C) über durch die Harnröhre eingeführte Mikrowellensonde entstehen kleinlumige Hitzenekrosen. Die Harnröhre wird zu deren Schutz über einen Wasserkreislauf im transurethral liegenden Katheter (in dem auch die Mikrowellensonde platziert ist) kontinuierlich gekühlt.

Transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA)
Über die Applikation von Wärme wird eine Gewebenekrose und darüber eine Verkleinerung der Prostata erreicht. Dazu werden ein Spezialkatheter mit 2 Thermosonden (Hochfrequenzstrom) transurethral sowie eine Rektalsonde zur Temperaturmessung eingeführt.

Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High intensity focussed ultrasound, HIFU)
Das HIFU-Gerät (Ultraschall) wird über den Enddarm eingeführt. Es ist in der Lage, zunächst über den Katheter die Harnröhre zu identifizieren und dann die im Gewebe erzeugte Wärme (90-100°C) genau zu platzieren und andere Gewebe unbeschadet zu durchschallen.

Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)
Über einen transurethralen Katheter wird erwärmtes Wasser an die Prostata gebracht, das über eine thermische Nekrose die Prostata verkleinern soll.

Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)
Durch Injektion von Ethanol in die Prostata soll über eine chemisch bedingte Koagulationsnekrose die Prostata verkleinert werden.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen, lokalen Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS)

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik sowie der Obstruktion in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität führen kann.

Die Therapie kann prinzipiell medikamentös oder operativ/interventionell erfolgen. Die Indikation zur operativ/interventionellen Therapie wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und der Komplikationen gestellt.

Als derzeitiger operativ/interventioneller Therapiestandard werden die transurethrale Resektion der Prostata (TURP), die Adenomektomie und die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) angesehen, die als Bestandteile des vertragsärztlichen Leistungskatalogs der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Versorgung zur Verfügung stehen. Die am häufigsten eingesetzte TURP weist ein Nebenwirkungsprofil auf, das von den in 30-60% auftretenden Ejakulationsstörungen bis zu den mit 3,6% zwar selten auftretenden aber potenziell lebensbedrohlichen Blutungen reicht. Dies hat zu dem Wunsch geführt, nebenwirkungsärmere und weniger invasive Therapiealternativen zu entwickeln.

Nutzen

Von den im G-BA bewerteten Verfahren hat der überwiegende Teil ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als der Therapiestandard. Um Nutzen gegenüber dem Therapiestandard zu belegen, muss eine alternative Methode mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil entweder eine Gleichwertigkeit im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard aufweisen, oder aber zumindest einer Nichtbehandlung überlegen sein. Das Vorhandensein eines günstigeren Nebenwirkungsprofils allein kann also noch nicht zu einer positiven Nutzenbewertung führen.

Eine solche Gleichwertigkeit gegenüber dem Therapiestandard weisen allerdings nur zwei der geprüften Verfahren auf. Dies sind die HoLRP und die HoLEP. Hinweise für einen Vorteil gegenüber einer Nicht-Behandlung liegen für zwei weitere Verfahren vor. Sowohl für die VLAP als auch für die TUMT ist die Belastbarkeit der Ergebnisse der ausgewerteten Studien insbesondere zu den Nebenwirkungen aber noch nicht als ausreichend zu bezeichnen. In diesem Zusammenhang sind vor allem die für den Patienten relevanten Fragen nach notwendigen Re-Interventionen und nach den Ergebnissen bei der Gruppe der Hochrisikopatienten zu beantworten. Für das Verfahren TmLRP liegen Hinweise für eine Gleichwertigkeit bzgl. der Beeinflussung der Symptomatik vor. Aufgrund der erheblichen Berichtsmängel der herangezogenen Studien und der differenzierten Analyse eines systematischen Reviews kann jedoch derzeit keine abschließende Aussage zum Nutzen des Verfahrens gemacht werden.

Für alle übrigen Verfahren konnte aus den derzeit vorliegenden Studienergebnissen kein Wirksamkeitsbeleg gegenüber Standard, Schein-Behandlung oder Nichtbehandlung und damit letztlich auch kein Nutzen ermittelt werden. Diese sind die CLAP, die Hybrid Laser-Therapien (KTP/Nd:YAG oder CLAP/VLAP), die ILK, die PVP, die HoLAP, die HoBNI, die TUNA, der HIFU, die WIT und die TEAP.

Für CLAP, VLAP, PVP, TmLRP und TUMT können in absehbarer Zeit allerdings Studienergebnisse zur Beantwortung der Frage des Nutzens erwartet werden. Fragestellungen, die sich aus der Bewertung ergeben haben, sind:

Welchen Nutzen haben die Interventionen TUMT bzw. VLAP für die Gruppe der Hochrisikopatienten mit BPS im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (z. B. Katheterisierung) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele über einen Zeitraum von zwei Jahren?

Welchen Nutzen haben die Interventionen TUMT bzw. VLAP für die Gruppe von Männern mit besonderen Patientenpräferenzen im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (TURP, HoLRP, HoLEP) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele, insbes. die Rezidiv- bzw. Reinterventionsrate, über einen Zeitraum von zwei Jahren?

Welchen Nutzen haben die Interventionen CLAP, PVP bzw. TmLRP für Männer mit BPS im Vergleich zu geeigneten Behandlungsalternativen (TURP, HoLRP, HoLEP) im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele?

Medizinische Notwendigkeit

Die Verfahren, für die ein Nutzen im oben genannten Sinne nachgewiesen werden konnte, werden durch den G-BA als medizinisch notwendig angesehen, da sie eine nebenwirkungsärmere Alternative zum bisherigen Standard darstellen. So kommt es bei Anwendung der HoLEP oder HoLRP zu einer Risikoverminderung bei annähernd gleicher Wirksamkeit.

Für die Verfahren CLAP, VLAP, PVP, TmLRP und TUMT ist die Frage nach der Notwendigkeit aufgrund der Unsicherheiten in der Nutzenbewertung noch nicht abschließend zu beantworten.

Den Versorgungsnotwendigkeiten spezifischer Patientengruppen und ihrer Präferenzen wird mit den Verfahren, für die ein Nutzen nachgewiesen werden konnte, Rechnung getragen. Von einigen Verfahren kann erwartet werden, dass sie einen eventuell bestehenden besonderen Nutzen für spezifische Patientengruppen (z. B. Hochrisikopatienten) in absehbarer Zeit im Rahmen von Studien belegen. Weitere Verfahren, deren Nutzen nicht belegt ist, sind weder erforderlich, noch wäre eine Verbesserung der Versorgung spezifischer Patientengruppen hierdurch zu erwarten.

2.3 Notwendigkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung

Die Holmium-Laser-Enukleation und die Holmium-Laser-Resektion sind ebenso wie die TURP grundsätzlich für die vertragsärztliche Versorgung geeignet. Dabei stellen die beiden Holmium-Laserverfahren auf Grund ihrer spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

2.4 Wirtschaftlichkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Zwar liegen Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit einiger der hier bewerteten Verfahren vor, dem G-BA stehen jedoch für den deutschen Versorgungskontext keine der erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zur Verfügung.

2.5 Würdigung der Stellungnahme

...

2.6 Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Der G-BA sieht den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit für die folgenden Verfahren als gegeben an: HoLRP und HoLEP, so dass diese Verfahren in den Leistungskatalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen werden können.

Für die Verfahren VLAP, TmLRP und TUMT wurde durch den G-BA in der Gesamtabwägung der vorliegenden Evidenz, der spezifischen Besonderheiten der Verfahren und der vorhandenen Behandlungsalternativen festgestellt, dass diese Verfahren nicht abschließend beurteilt werden können. Studien, die geeignet sind, die offenen Fragen, insbesondere zur Re-Interventionsrate und zur Eignung für definierte Patientengruppen zu klären, sind grundsätzlich durchführbar und können daher vom G-BA in angemessener Zeit erwartet werden. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ausgesetzt werden.

Zu den Verfahren CLAP und PVP ist die Evidenzlage ebenfalls noch nicht ausreichend, es werden aber aus laufenden Studien Ergebnisse erwartet, die geeignet sind, die Frage nach

dem Nutzen zu beantworten. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ebenfalls ausgesetzt werden.

Für die folgenden Verfahren konnte weder ein Nutzen oder eine Notwendigkeit noch eine Wirksamkeit im Vergleich zur Nicht-Behandlung nachgewiesen werden: Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT und TEAP, so dass diese Verfahren für die Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht zu Lasten der GKV angewandt werden können.

2.7 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die beiden Laserverfahren HoLRP und HoLEP stellen insofern anspruchsvolle Methoden dar, als Therapieerfolg und die Häufigkeit von Komplikationen besonders stark von den Fähigkeiten des Durchführenden abhängen. Die geringere Rate von Komplikationen sowie die kürzere Krankenhausverweildauer und Katheterverweildauer im Vergleich zum Therapiestandard haben an der Nutzenbewertung eine wesentlichen Anteil, so dass in der Konsequenz Anforderungen an die Erfahrungen, Kenntnisse und Fertigkeiten des Durchführenden zu stellen sind. Entsprechend den Anforderungen an die Lasertechnologie ist auch eine adäquate technische und sicherheitstechnische Ausstattung zu gewährleisten.

3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	27.09.2001	Antrag der KBV auf Überprüfung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (NLVB BPS) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
	06.10.2001	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
G-BA	16.11.2004	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der NLVB BPS
	03.06.2008	IQWiG-Abschlussbericht an G-BA
	14.09.2009	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Update-Bewertung (Rapid Report)
	14.12.2009	IQWiG: Update-Bewertung (Rapid Report) an G-BA
UA MB	02.09.2010	Einleitung Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
UA MB		Auswertung der Stellungnahmen und Abschluss der vorbereitenden Beratungen
G-BA		Abschließende Beratungen und Beschluss
		Mitteilung des Ergebniss der Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

4 Fazit

Für folgende Methoden liegen ausreichend Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinischen Notwendigkeit vor:

- **HoLRP, HoLEP**

Bei folgenden Methoden konnte aus den vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit nicht abschließend beurteilt werden, doch es können in absehbarer Zeit Studien zu dieser Fragestellung erwartet werden:

- **CLAP, VLAP, PVP, TmLRP, TUMT**

Bei folgenden Methoden liegen keine Hinweise oder Belege für einen Nutzen und eine medizinische Notwendigkeit vor:

- **Hybrid Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT, TEAP**

Berlin, den TT. Monat 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

D-2.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer

Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) bzw.
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Nicht-medikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostata-syndroms

sowie
gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V über
Qualitätssicherungsmaßnahmen zu den nicht-medikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Berlin, 19.10.2010

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 08.09.2010 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu Beschlussentwürfen über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) bzw. eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) zum Thema des Einsatzes von nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms abzugeben.

Der Antrag zur Beratung im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 27. September 2001 gestellt; der Antrag zur Beratung im Rahmen der Krankenhausversorgung gemäß § 137 c Abs. 1 SGB V wurde vom GKV-Spitzenverband der Krankenkassen (GKV-SV) am 10. November 2009 eingereicht und am 21. Januar 2010 ergänzt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit von nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms stützt sich auf den Abschlussbericht des IQWiGs vom 02.06.2008, des ergänzenden Rapid Reports vom 14.12.2009 und die Zusammenfassende Dokumentation der G-BA-Themengruppe vom 11.08.2010.

Aus den Beratungen des Unterausschusses Methodenbewertung sind dissente Beschlussvorlagen hervorgegangen.

I.
Für die vertragsärztliche Versorgung (**Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)** wird gemäß **Position A** zur Beschlussfassung vorgeschlagen,

- die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie (TUMT),
- die transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA) und
- die interstitielle Laserkoagulation (ILK)

als Untersuchungs- oder Behandlungsmethode für die vertragsärztliche Versorgung) anzuerkennen.
Hingegen soll eine transurethrale Laseranwendung mit Ausnahme der interstitiellen Laserkoagulation, fokussierter Ultraschall hoher Intensität (HIFU), eine wasserinduzierte Thermotherapie (WIT), die transurethrale Äthanolablation der Prostata (TEAP) und die Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI) nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.

Demgegenüber sieht **Position B** vor,

- die Holmium-Laserresektion (HoLRP) und
- die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP)

als Behandlungsmethoden für die vertragsärztliche Versorgung anzuerkennen. Für beide Verfahren wird gefordert, dass vom behandelnden Arzt das jeweilige Verfahren in mindestens fünfzig Fällen selbständig erfolgreich angewandt wurde.

Als Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen, sollen die Hybrid-Laser-Therapie (CLAP/VLAP), die interstitielle Laserkoagulation (ILK), die Holmium-Laser-Ablation (HoLAP), die Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI), die transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA), der fokussierte Ultraschall hoher Intensität (HIFU), die wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) und die transurethrale Äthanolablation (TEAP) festgelegt werden.

Für die Methoden Kontakt-Laserablation (CLAP), visuelle Laserablation (VLAP), photoselektive Vaporisation (PVP), Thulium-Laser-Resektion (TmLRP) und die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie (TUMT) soll das Bewertungsverfahren ausgesetzt werden. Für diese letztgenannten nicht-medikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen

Prostatasyndroms, für die die Beratungen für den Regelungsbereich nach § 137 c SGB V ausgesetzt werden sollen, werden von den Vertretern der Position B Maßnahmen zur Qualitätssicherung beantragt (s. III.).

II.
Für die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus **(Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung)** wird gemäß **Position A** gefordert,

- die Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP),
- die interstitielle Laserkoagulation (ILK),
- die photoselektive Vaporisation (PVP),
- die Holmium-Laser-Ablation (HoLAP),
- die Holmium-Laser-Resektion (HoLRP),
- die Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP),
- die Thulium-Laser-Resektion (TmLRP),
- die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie (TUMT) sowie
- die transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA)

als für die Versorgung im Rahmen der Krankenhausbehandlung erforderlich anzuerkennen.

Die visuelle Laserablation der Prostata (VLAP), die Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI), der fokussierte Ultraschall hoher Intensität (HIFU), die wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) und die transurethrale Äthanolablation der Prostata (TEAP) sollen für die Krankenhausbehandlung ausgeschlossen werden.

Gemäß **Position B** wird demgegenüber vorgeschlagen, nur

- die Holmium-Laserresektion (HoLRP) und
- die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP)

als Behandlungsmethoden für die Krankenhausbehandlung anzuerkennen.

Folgende Behandlungsverfahren sollen gemäß Position B in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung ausgeschlossen werden: die Hybrid-Lasertherapie, die interstitielle Laserkoagulation (ILK), die Holmium-Laser-Ablation (HoLAP), die Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI), die transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA), den fokussierten Ultraschall hoher Intensität (HIFU), die wasserinduzierte Thermotherapie (WIT) und die transurethrale Äthanolablation (TEAP).
Ferner wird gemäß Position B beantragt, für folgende Methoden das Bewertungsverfahren auszusetzen:

- die Kontaktlaserablation (CLAP),
- die visuelle Laserablation (VLAP),
- die photoselektive Vaporisation (PVP),
- die Thulium-Laserresektion (TmLRP) sowie
- die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie (TUMT).

III.
Für diejenigen nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren, für welche die Beratungen für den Regelungsbereich nach § 137c SGB V ausgesetzt werden sollen, sind gemäß **Position B** Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität der Leistungserbringung vorgesehen. Demgemäß sollen u.a. ambulante Verlaufskontrollen nach ein-, zwei- und fünfjähriger Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden. Darüber hinaus wird der Nachweis gefordert, dass der behandelnde Arzt das jeweilige Verfahren in mindestens fünfzig Fällen selbständig erfolgreich angewendet hat.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den vorgesehenen Änderungen wie folgt Stellung:

Die Bewertung des Nutzens der zu prüfenden Alternativverfahren erfolgte im Vergleich zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP) und der Adenomenukleation als Standardbehandlungsverfahren. Grundlegend waren für die G-BA-Beratungen und die Bewertungen waren die beiden IQWiG-Berichte sowie weitere Evidenzsynthesen und Leitlinien.

In der S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Urologen „Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS)", erstellt 1999, zuletzt überarbeitet 02/2009, die ebenfalls von der G-BA-Themengruppe zur Beurteilung herangezogen wurde, werden insbesondere die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) und die Laser-Vaporisation der Prostata (CLAP / PVP / HoLAP) als empfehlenswerte Alternativen zur TURP angesehen. Weitere Verfahren wie die interstitielle Laserkoagulation, die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie sowie die transurethrale Nadelablation der Prostata werden bei moderater Wirksamkeit als therapeutische Alternative in Betracht gezogen, wenn die potenziell höhere Morbidität einer TURP für den Patienten nicht zumutbar oder akzeptabel erscheint.

Vom IQWiG wurde als Beurteilungsgrundlage vorgeschlagen, dass ein Zusatznutzen einer neuen Behandlungsmethode gegenüber der Standardbehandlung dann anzunehmen sei, wenn das Prüfverfahren bei vergleichbarem oder nur irrelevant schlechteren Ergebnissen hinsichtlich der Symptomatik zu geringeren Raten von unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen führt. Ein Zusatznutzen im Vergleich zum Standardverfahren sei daher anzunehmen, bei einer Kombination von höchstens irrelevanter Unterlegenheit des Prüfverfahrens bezüglich der Symptomatik und gleichzeitig nachgewiesenen Vorteilen hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen oder Komplikationen.
Als Irrelevanzgrenze für die Symptomatik wurden für den Gruppenunterschied bzgl. der Symptom-Scores 0,25 Standardabweichungen für alle Vergleiche definiert; für Sensitivitätsanalysen wurde diese Grenze auf 0,5 Standardabweichungen erhöht. Hier wäre generell zu fragen, ob diese Irrelevanzgrenze über ein verteilungsabhängige oder eine absolute Maßzahl festgelegt werden sollte. Ferner wäre zu klären, ob eine solche Festlegung nicht einer externen Validierung durch ein unabhängiges Messinstrument bedürfte. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass in der auch vom IQWiG zitierten Publikation von Barry et al, J Urol 1995; 154:1770–1774, eine IPSS-Symptom-Score-Änderung von im Mittel mindestens 3,1 Punkten als klinisch relevanter, vom Patienten wahrnehmbarer Unterschied angesehen wird. Analog zur MTOPS-Studie (McConnell et al, N Engl J Med 2003; 349:2387–2398) wäre daher zu überlegen, ob nicht ein absoluter Unterschied von vier IPSS-Punkten ein geeigneteres – weil international etabliertes – Maß für die Irrelevanzgrenze hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit dargestellt hätte.

Die vom IQWiG gewählte und vom G-BA akzeptierte Beurteilungsgrundlage hat vor dem Hintergrund, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Effekten – auch vor dem Hintergrund einer vielfach eingeschränkten Studienqualität mit nur wenig standardisierter und teilweise rudimentärer Darstellung unerwünschter Effekte – nicht durchgeführt wurde, zur Folge, dass aufgrund der vergleichsweise geringen Stichprobenumfänge der Einzelstudien und der relativen Seltenheit unerwünschter Ereignisse aufgrund des Fehlers zweiter Art möglicherweise vorhandene Unterschiede bei Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsraten unentdeckt blieben und fälschlicherweise von einer Nicht-Unterschiedenheit der Prüfverfahren im Vergleich zum Standardvorgehen ausgegangen wird. Hier wäre zu fragen, ob für die zur Beurteilung eines Zusatznutzens relevanten unerwünschten Effekte eine Informationsaggregation und –bewertung über ein Datenpooling hinaus gegebenenfalls durch die Definition zusammengefasster Endpunkte erzielbar wäre.

In der IQWiG-Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht vom 02.06.2008 werden in den Stellungnahmen und in der wissenschaftlichen Erörterung eine Reihe von – auch methodischen – Einwänden zum Vorgehen des IQWiG vorgebracht, welchen unseres Erachtens weder in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA noch insbesondere im Beschlussentwurf der Tragenden Gründe von Position B hinreichend Rechnung getragen wird. Ebenso wäre es wünschenswert, in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA die Wirksamkeit und Sicherheit der unterschiedlichen Verfahren im Hinblick auf verschiedene Patientenuntergruppen beurteilt und bei der Beschlussfassung berücksichtigt zu sehen.

Fazit:
Die Bundesärztekammer würde es begrüßen, wenn die Vielfalt der therapeutischen Optionen mit vergleichbarer oder annähernder Wirksamkeit und unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen erhalten und das therapeutische Armamentarium erweitert werden könnte. Vor dem Hintergrund der geschilderten, durchaus heterogenen Befundlage, unterstützt die Bundesärztekammer unter der Zielsetzung, bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms über ein breites Repertoire wirksamer nichtmedikamentöser lokaler Verfahren zu verfügen, für den Bereich der Krankenhausbehandlung die Position A.
Für den vertragsärztlichen Bereich sollten die folgenden Verfahren in die Versorgung aufgenommen werden:

- die Holmium-Laserresektion (HoLRP) und
- die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) sowie die
- die transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie (TUMT),
- die transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA) und
- die interstitielle Laserkoagulation (ILK)

Sollte sich der G-BA für Position B und damit die Aussetzung der Beratungen für einige der genannten nichtmedikamentösen lokalen Therapieverfahren entscheiden und folglich Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität der Leistungserbringung vorsehen wollen, wäre die spezifizierte Fallzahlanforderung von mindestens fünfzig selbständig durchgeführten erfolgreichen Behandlungen zu problematisieren und eigens begründungsbedürftig.

Berlin, den 19.10.2010
i.A.

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Bereichsleiter Dezernat 3

E Gesamtbewertung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS in der vertragsärztlichen Versorgung

E-1 Position DKG

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine gutartige Erkrankung mit hoher Prävalenz, die aufgrund der irritativen und obstruktiven Symptomatik bei den Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades zu unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität und sozialen Teilhabe führen kann.

Die Therapie des BPS kann prinzipiell medikamentös oder operativ/interventionell erfolgen. Die Indikation zur Anwendung der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren wird nach Abwägung der Schwere der Symptomatik und des Grades der Obstruktion unter Berücksichtigung von individuellen Befundkonstellationen, Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen gestellt. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) stellt in ihrer aktuellen S2-Leitlinie die therapeutischen Optionen dar und gibt Hinweise zu deren abgestufter Anwendung im Sinne eines Therapiealgorithmus. Es wird jedoch betont, dass jeder Therapie eine adäquate Diagnostik vorausgehen müsse und die Therapie individuell anzupassen und dem Indikationsbereich der einzelnen Medikamente bzw. Verfahren entsprechend anzuwenden sei.

Die nichtmedikamentösen lokalen Verfahren stellen Therapiealternativen zur weithin etablierten transurethralen Resektion der Prostata (TURP), ihren Modifikationen (Vaporisation [TUVP], Vaporesektion [TUVRP]), der transurethralen Inzision (TUIP) und der insbesondere bei sehr ausgeprägter Prostatavergrößerung zum Einsatz kommenden Adenomenukleation (offene Operation) dar.

Die Bewertung des Nutzens der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms im Vergleich zur „Standardtherapie“ (vornehmlich der transurethralen Resektion der Prostata [TURP] und der Adenomenukleation) erfolgte auf Basis zweier Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), weiterer Primärstudien, Evidenzsynthesen und Leitlinien sowie unter Einbeziehung medizinisch-fachlicher Expertise. Es kann zusammenfassend festgestellt werden, dass in Bezug auf die Beeinflussung der obstruktiven und irritativen Symptomatik für die Methoden **CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP, TmLRP, ILK** und **TUNA** ein mit der TURP vergleichbares Behandlungsergebnis angenommen werden kann. Das Verfahren **VLAP** zeigte im direkten Vergleich zur TURP signifikant schlechtere Ergebnisse, auch gegenüber CLAP fanden sich Hinweise auf eine Unterlegenheit, so dass dieses Verfahren trotz der nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber kontrolliertem Zuwarten als nachrangig bezeichnet werden muss, zumal dieses Verfahren Hinweisen zufolge verlassen wurde. Beim Verfahren **TUMT** zeigt sich gegenüber Standard ebenfalls eine geringere Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik, aufgrund der Überlegenheit gegenüber Schein- und Nichtbehandlung sowie der medikamentösen Therapie und eines günstigen Nutzen-/Risikoprofils besitzt dieses Verfahren jedoch einen Stellenwert als wenig invasives und ambulant durchführbares Therapieverfahren insbesondere als Alternative bei Patienten mit ausgeprägten Begleiterkrankungen oder eingeschränktem Allgemeinzustand. Für das Verfahren HoBNI lagen keine ausreichenden Ergebnisse aus Studien, insbesondere im Vergleich zu Standard vor.

Bezüglich der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit konnten relevante Aspekte eruiert werden, welche die Erforderlichkeit von Therapiealternativen zur TURP bzw. Adenomenukleation begründen. Diese Alternativverfahren wurden vor allem deshalb entwickelt, da bei Anwendung der Standardtherapie TURP einige seltene, aber lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können. Insbesondere sind hier bedrohliche Blutungen und das sogenannte TUR-Syndrom zu nennen. Bei letzterem kommt es zu einem Übertritt von Spülflüssigkeit in das Kreislaufsystem des Patienten. Aufgrund der Kreislaufbelastung und bedingt durch Elektrolytverschiebungen kann dies zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die

untersuchten Alternativverfahren weisen methodenimmanent kein oder ein sehr viel geringeres Risiko für diese beiden wichtigen Komplikationen auf. Hierdurch ergeben sich wirksame und weniger invasive Behandlungsalternativen insbesondere für ältere und multimorbide Patienten. Auch können Alternativverfahren mit einem deutlich geringeren Blutungsrisiko bei Patienten mit Gerinnungsstörungen bzw. unter Einnahme von Antikoagulantien angewendet werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten kann der Erhalt der antegraden Ejakulation, der vor allem mit den koagulierenden Verfahren besser gewährleistet werden kann, einen wichtigen Gesichtspunkt bei der Wahl des Therapieverfahrens darstellen.

Aus den Leitlinien der deutschen, europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften, denen eine umfangreiche Literaturbewertung und ein strukturierter Konsensfindungsprozess zugrunde lagen, konnten Hinweise auf den Stellenwert der Methoden abgeleitet werden. Hierbei zeigte sich, dass einige Verfahren mehrheitlich als noch nicht etabliert angesehen werden (*„Emerging therapies“*: **HIFU, WIT** und **TEAP**), bei einem anderen Verfahren (**VLAP**) ergaben sich Hinweise darauf, dass dieses bereits verlassen wurde.

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung ist festzustellen, dass die Verfahren **TUMT** und **TUNA** mit einer deutlich geringeren Invasivität einhergehen und zudem auch in Lokalanästhesie (ggf. in Kombination mit zusätzlicher Gabe von Schmerzmitteln und Sedativa) durchgeführt werden können. Dies kann eine ambulante Durchführung ermöglichen. Für die Verfahren **ILK** und **HoBNI** wurde in den vorliegenden Studien eine ambulante Durchführbarkeit ebenfalls beschrieben. Ob die genannten Verfahren im konkreten Fall im stationären oder vertragsärztlichen Sektor Einsatz finden, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand und etwaigen Begleiterkrankungen des Patienten ab. Bei den Verfahren **VLAP, CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP** und **TmLRP** ist postoperativ insbesondere aufgrund einer höheren Invasivität, eines Blutungsrisikos oder der Notwendigkeit der Einlage eines Spülkatheters eine stationäre Überwachung angezeigt. Eine Durchführung ist im deutschen Versorgungskontext mithin nur im Rahmen einer Krankenhausbehandlung möglich. Die positive leistungsrechtliche Bewertung der Verfahren CLAP, PVP, HoLAP, HoLRP, HoLEP und TmLRP in Bezug auf die vertragsärztliche Versorgung erfolgt dahingehend, dass diese nur als belegärztliche Leistung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erbracht werden können.

Die Verfahren „**Hybrid-Laser-Therapie**“ und „**VLAP-DB**“ stellen keine in der Literatur einheitlich definierten, abgrenzbaren Entitäten dar, somit kann eine leistungsrechtliche Bewertung hierzu nicht erfolgen.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss nicht für alle bewerteten Verfahren entsprechende Evaluationen vor. Die von einigen Stellungnehmenden eingebrachten Erwägungen zur Wirtschaftlichkeit konnten lediglich Hinweise auf zu beachtende Aspekte aufzeigen. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden und die leistungsrechtliche Bewertung vornehmlich auf Basis der vorgenommene differenzierten Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit nebst der Betrachtung sektorspezifischer Aspekte erfolgen.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Kapitel 2 der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Folgende Verfahren sind hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzuerkennen und können als vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden:

- Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)
- Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)
- Interstitielle Laserkoagulation (ILK)

Folgende Verfahren sind hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzuerkennen und können stationär als belegärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden:

- Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)
- Photoselektive Vaporisation (PVP)
- Holmium-Laser-Ablation (HoLAP)
- Holmium-Laser-Resektion (HoLRP)
- Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP)
- Thulium-Laser-Resektion (TmLRP)

Folgende Verfahren sind hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht anzuerkennen und können somit nicht als vertragsärztliche Leistung (gem. § 135 SGB V) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden:

- Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)
- Fokussierter Ultraschall hoher Intensität (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU])
- Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)
- Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)
- Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)

E-2 Position GKV-SV / KBV

Der G-BA sieht den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit für die folgenden Verfahren als gegeben an: HoLRP und HoLEP, so dass diese Verfahren in den Leistungskatalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen werden können.

Für die Verfahren TmLRP, TUMT und VLAP wurde durch den G-BA in der Gesamtabwägung der vorliegenden Evidenz, der spezifischen Besonderheiten der Verfahren und der vorhandenen Behandlungsalternativen festgestellt, dass diese Verfahren nicht abschließend beurteilt werden können. Studien, die geeignet sind, die offenen Fragen, insbesondere zur Re-Interventionsrate und zur Eignung für definierte Patientengruppen zu klären, sind grundsätzlich durchführbar und können daher vom G-BA in angemessener Zeit erwartet werden. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ausgesetzt werden.

Zu den Verfahren PVP und CLAP ist die Evidenzlage ebenfalls noch nicht ausreichend, es werden aber aus laufenden Studien Ergebnisse erwartet, die geeignet sind, die Frage nach dem Nutzen zu beantworten. Der Beschluss zu diesen Verfahren soll daher ebenfalls ausgesetzt werden.

Für die folgenden Verfahren konnte weder ein Nutzen oder eine Notwendigkeit noch eine Wirtschaftlichkeit im Vergleich zur Nicht-Behandlung nachgewiesen werden: Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoLAP, HoBNI, TUNA, HIFU, WIT, TEAP, so dass diese Verfahren für die Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht zu Lasten der GKV angewandt werden können.

E-3 Position Patientenvertreter

Wenn bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms mit konventionellen medikamentösen Therapien bei den Patienten kein Erfolg erreicht wird, stellen die nichtmedikamentösen lokalen Verfahren allgemein Erfolg versprechende Alternativen dar. Die durch den jeweiligen Patient gegebenen Bedingungen für eine Behandlung sind dabei in großem Maße unterschiedlich. Maßgeblich sind die verschiedenen Merkmale der Erkrankung, wie Symptome, Obstruktionen und Prostatagröße, aber auch z.B. das Alter des Patienten, weitere Erkrankungen und soziale Aspekte. Eine optimale Behandlung ist deshalb dadurch gekennzeichnet, dass sie diesen Bedingungen bestmöglich angepasst ist, ohne wirtschaftlich unvertretbar zu sein.

Die Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS wurde im Rahmen des Beratungsverfahrens nicht näher betrachtet, bedarf deshalb einer gesonderten Untersuchung und stellt deshalb hier kein Kriterium dar.

Die bisherige Standardbehandlung TURP gewährleistet zwar besonders gute Behandlungsergebnisse hinsichtlich der Beeinflussung der obstruktiven und irritativen Symptomatik, ist jedoch mit erheblichen Risiken und Beeinträchtigungen für den Patienten verbunden. Diese Nachteile treten bei einigen alternativen Verfahren nicht oder nur teilweise in Erscheinung, so dass sie den Bedingungen und Interessen des Patienten besser gerecht werden können. Die Unterschiede in der patientenbezogenen Ausgangssituation verlangen im Hinblick auf eine patienten-gerechte Versorgung und im Zusammenhang mit einer eingehenden Patientenberatung deshalb eine ausreichend breite Palette von alternativen Verfahren neben der Standardbehandlung TURP.

Bei der vertragsärztlichen Versorgung kann eine Einschränkung bei der Anzahl der möglichen Verfahren akzeptiert werden. Deshalb wird auch hier die Argumentation und Auffassung der DKG unterstützt. Allerdings sollte hier eine Erweiterung um die diesbezüglichen Verfahren vorgenommen werden, die außerdem von der GKV-SV / KBV als notwendig bewertet wurden.

Zusammenfassend werden damit die folgenden Verfahren als notwendig vorgesehen:

Für **die vertragsärztliche Leistung** :

- Holmium-Laserresektion (HoLRP)
- Holmium-Laserenukleation (HoLEP)
- Transurethrale Mikrowellen-Therapie (TUMT)
- Transurethrale radiofrequente Nadelablation (TUNA)
- Interstitielle Laserkoagulation (ILK)