

S2e Leitlinie

Therapie des Benignen Prostatasyndroms (BPS)

Impressum

Herausgeber

Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom (AK BPS) der
Akademie der Deutschen Urologen,
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.,
Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Titel

Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e

Träger und Federführung

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom der Akademie der Deutschen Urologen

Autoren der Leitlinienentwicklung

Klaus Höfner (Koordinator), Thorsten Bach, Richard Berges, Thomas Bschiepfer, Kurt Dreikorn, Christian Gratzke, Stephan Madersbacher, Maurice-Stephan Michel, Rolf Muschter, Matthias Oelke, Oliver Reich, Christian Tschuschke

Evidenzanalysen 2012 zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS)

- Recherche von randomisierten kontrollierten Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von 2007 bis August 2012

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ - Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (Thomas Langer, Monika Nothacker, Susanne Weinbrenner, Julia Köpp, Günter Ollenschläger)

Evidenzberichte Hoch-Energie-TUMT / BOO bei BPS

Leitliniengruppe

Anschrift des Herausgebers

Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom der Akademie der Deutschen Urologen

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

Uerdinger Str. 64

40474 Düsseldorf

Telefon: 0211 516096-0

Telefax: 0211 516096-60

E-Mail: info@urologenportal.de

Internet: <http://www.urologenportal.de>

© 2014 – Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Inhaltsverzeichnis

A	Informationen und Einführung	6
B	Hintergrund	10
C	Fragestellungen	10
D	Methodik	11
1.	Konservative Therapieoptionen	23
1.1.	Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapie	24
2.	Medikamentöse Therapieoptionen	28
2.1.	Monotherapie	28
2.1.1.	Phytotherapie	28
2.1.2.	α_1 -Blocker	39
2.1.3.	5 α -Reduktasehemmer	45
2.1.4.	Muskarinrezeptorantagonisten	48
2.1.5.	Phosphodiesterase-Inhibitoren	53
2.2.	Kombinationstherapie	55
2.2.1.	α_1 -Blocker & 5 α -Reduktasehemmer	55
2.2.2.	α_1 -Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten	59
2.2.3.	α_1 -Blocker & Phosphodiesterase-Inhibitoren	63
3.	Instrumentelle / operative Verfahren	65
3.1.	Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P)	67
3.2.	Bipolare TUR-P (bTUR-P)	70
3.3.	Transurethrale Inzision der Prostata (TUI-P)	72
3.4.	Offene Adenomenukleation (oAE)	74
3.5.	Laserverfahren	76
3.5.1.	Holmium:YAG Laser	77
3.5.2.	Thulium:YAG Laser	82
3.5.3.	Greenlight-Laser	86
3.5.4.	Diodenlaser Vaporisation	89
3.5.5.	Sonstige Laserverfahren	91
3.5.5.1.	Laserkoagulation	91
3.5.5.2.	Kontaktlaservaporisation	95
3.6.	Transurethrale Hochenergie Mikrowellen-Thermotherapie (HE-TUMT)	97

3.7.	Transurethrale Nadel Ablation (TUNA)	101
3.8.	Intraprostatische Stents	104
3.9.	Intraprostatische und intravesikale Injektion von Botulinumtoxin Typ A	107
3.10.	Intraprostatische und intravesikale Injektion von dehydriertem Ethanol	111
4.	FlowChart	114
	Abkürzungsverzeichnis	115
	Literatur	118

A. Informationen und Einführung

A.1. Informationen zu dieser Leitlinie

A.1.1. Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V

A.1.2. Federführende Fachgesellschaften

AK Benignes Prostatasyndrom der Akademie der Deutschen Urologen

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU)

A.1.3. Leitliniengruppe

Koordinator:

Prof. Dr. med. Klaus Höfner, Oberhausen (DGU)

Stellvertreter:

Prof. Dr. med. Kurt Dreikorn, Bremen (DGU)

Sekretär:

PD Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer, FEBU, Weiden (DGU)

Mitglieder:

- Prof. Dr. med. Thorsten Bach, FEBU, Hamburg (DGU)
- Dr. med. Richard Berges, Köln, (DVPZ, BDU, DGU)
- PD Dr. med. Christian Gratzke, München (DGU)
- Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Madersbacher, FEBU, Wien (DGU)
- Prof. Dr. med. Maurice-Stephan Michel, Mannheim (DGU)
- Prof. Dr. med. Rolf Muschter, Rotenburg/Wümme (DGU)
- PD Dr. med. Matthias Oelke, FEBU, Hannover (DGU, BDU)
- Prof. Dr. med. Oliver Reich, München (DGU)
- Dr. med. Christian Tschuschke, Münster (BDU, DGU)

A.1.4 Evidenzrecherche und -bewertung

Die Evidenzrecherche und -bewertung wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Auftrag der DGU durchgeführt.

Beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des ÄZQ:

- Thomas Langer, Dipl. Soz. (bis 06/2012)
- Dr. med. Monika Nothacker, MPH, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe (bis 06/2012)
- Dana Rütters, Mitarbeiterin Informationsvermittlungsstelle
- Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH, Fachärztin für Anästhesie und Notfallmedizin (bis 06/2012)
- Dr. med. Anja Katharina Dippmann, MScIH, Fachärztin für Chirurgie (ab 07/2012)
- Dipl. Ges.-Oec. Katharina C. Koltermann (ab 07/2012)
- Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger, Internist

Die Genannten leisteten wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung bei der Leitlinienerstellung und erstellten die Evidenzanalyse. Eine Verantwortung für Themenschwerpunkte und Empfehlungen der Leitlinie sind hieraus nicht abzuleiten.

Im Konsens mit dem ÄZQ erfolgte im Zeitraum von (04/2013 – 10/2013) eine Überarbeitung der Evidenzanalyse durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe BPS der Akademie der Deutschen Urologen, die vom ÄZQ weder inhaltlich noch methodisch überprüft wurde.

Im Ergebnis wurde ein umfangreiches Dokument mit dem Titel *„Evidenzanalysen 2012 zur Therapie des benignen Prostatasyndroms - Recherche von randomisierten kontrollierten Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von 2007 bis August 2012“* erstellt (Leitlinienreport).

A.1.5 Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben (Übersicht im Leitlinienreport). Diese werden mit Publikation der Endversion der Leitlinie online auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Urologie einsehbar sein. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Interessenverbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konn-

te. Das Mandat für die Vertretung der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen wurde schriftlich eingeholt.

A.1.6 Beratung bei der Entwicklung der Leitlinien

Die Beratung bei der Entwicklung der Leitlinien erfolgte durch eine externe, unabhängige Methodikerin (Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH; AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement Marburg). Die Methodikerin hatte im Rahmen der Konsensfindung kein Stimmrecht.

A.1.7 Finanzierung

Das Projekt „Leitlinie zur Therapie des Benigen Prostatasyndroms der Qualität S2e“ wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie finanziell unterstützt, unabhängig von Wirtschaft, Politik und Industrie. Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

A.1.8 Besondere Hinweise

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind, mit Ausnahme im Kapitel zur Phytotherapie, eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinien-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Leitlinien-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

A.2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Die Leitlinie der Qualität S2e zur Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS) ist ein evidenzbasiertes Instrument, um die Therapie des BPS zu verbessern. Männer mit Symptomen des unteren Harntraktes, einer vergrößerten Prostata oder Prostata-bedingten Einengung der Harnröhre (BPS) und Ärzte, die diese Patienten behandeln, sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Therapiemaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Therapie anzubieten.

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

A.3 Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die mit der Diagnostik und Therapie des benignen Prostatasyndroms befasst sind, Patienten behandeln, sowie deren Angehörige betreuen. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen).

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung im September 2017 gültig.

B. Hintergrund

Die variable Trias aus Symptomatik, Prostatavolumen und Blasenauslassobstruktion bei Männern wird heute im Deutschen als „Benignes Prostatasyndrom“ (BPS) bezeichnet [39]. Der Ausdruck „benigne Prostatahyperplasie (BPH)“ bezeichnet in einer weltweit veränderten Terminologie nur noch die histologisch zugrunde liegende Gewebeveränderung. Im englischsprachigen Raum wird die Erkrankung als „LUTS suggestive of BPH (Symptomatik wahrscheinlich durch Obstruktion infolge BPH)“ verwendet und damit der Fokus vorrangig auf das Vorhandensein von Symptomen gelegt, aus denen bei den betroffenen Männern ein unterschiedlich starker Leidensdruck resultiert [283].

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz des BPS. So zeigt beispielsweise eine deutsche Querschnittsstudie - die Herner LUTS-Studie -, dass bei den 50 bis 59-Jährigen etwa 20% aller Männer mittlere bis schwere Symptome angaben [42]. In der Gruppe der über 70-jährigen waren es etwa 40%. Zur Therapie des benignen Prostatasyndroms liegen evidenzbasierte S2e-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen (BDU) vor [39, 40]. Die vorliegende Version ist als Aktualisierung dieser Leitlinien zu verstehen. Zur Aufarbeitung der Evidenz erhielt das ÄZQ den Auftrag von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, eine Evidenzanalyse zu den relevanten therapeutischen Fragestellungen zu erstellen. Vor Finalisierung erfolgte eine Überarbeitung durch die Leitliniengruppe. Eine in diesem Dokument nicht oder nicht ausreichend bearbeitete Evidenzaufarbeitung und -bewertung machte die Erstellung zweier zusätzlicher Dokumente zur Evidenzanalyse der Hochenergie-TUMT (HE-TUMT) und zu Wirkungen von Watchful-Waiting, Placebo und verschiedenen Therapieoptionen auf die Blasenauslassobstruktion (BOO) durch die Leitliniengruppe erforderlich (Leitlinienreport).

C. Fragestellungen

Mit der Leitliniengruppe wurde die Evidenzaufarbeitung hinsichtlich Nutzen und Morbidität zu folgenden Interventionen besprochen:

- Kontrolliertes Zuwarten (Watchful Waiting)
- Phytotherapie
- Medikamentöse Therapie
- Instrumentelle / operative Therapieoptionen
- Prostatistische Stents

D. Methodik

4.1. Evidenzanalysen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms - Recherche von randomisierten kontrollierten Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von 2007 bis August 2012 (ÄZQ, Überarbeitung durch Leitliniengruppe)

4.1.1. Systematische Suche nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (über www.pubmed.org) und Cochrane Library zu den unter 3. genannten Interventionen, die auch bereits Bestandteil der Leitlinie von 2009 waren:

- Kontrolliertes Zuwarten (Watchful Waiting)
- Phytotherapie
- Medikamentöse Therapie
- Instrumentelle / operative Therapieoptionen
- Prostatistische Stents

Hierbei wurde ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen gesucht. Die Recherchen erfolgten vom 22.- bis 26.9.2012 und waren auf den Zeitraum von 2007 bis August 2012 und Publikationen in deutscher und englischer Sprache begrenzt. Weitere Limitierungen der Suche bspw. hinsichtlich Endpunkten oder Nachbeobachtungszeiträumen wurden nicht vorgenommen.

4.1.2. Auswahl der Studien

Die Auswahl der Studien erfolgte in drei Schritten. In einem ersten Schritt wurde zunächst Titel und Abstrakts der Publikationen, die im Rahmen der systematischen Recherche ermittelt wurden, nach vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet (siehe **Tabelle 1**). Publikationen, die entsprechend den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht relevant waren, wurden unter Angabe des Grundes von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden anschließend für alle potentiell relevanten Publikationen die Volltexte bestellt und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Publikationen, die nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden wiederum unter Angabe des Grundes von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen.

Tabelle 1: Primäre Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherchen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
RCTs und systematische Übersichtsarbeiten zu den jeweils untersuchten RCTs und systematische Übersichtsarbeiten zu den jeweils untersuchten Therapieoptionen bei Patienten mit benignem Prostatasyndroms, Publikationsdatum ab 2007	A1 Die Population der Studie umfasst keine Patienten mit BPS
	A2 Die Fragestellung der Studie umfasst nicht die jeweilige(n) Therapieoption(en)
	A3 Die Studie ist kein RCTs oder eine systematische Übersichtsarbeit, z. B. Kohortenstudie, Fallserie, Editorial, Fallbericht, Brief etc.
	A4 Die Studie ist ein unsystematischer Review
	A5 Die Publikation ist eine Doppelpublikation bzw. es liegt eine aktuellere Publikation zu dieser Studie vor
	A6 Die Studie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert

Nach Auswahl der Publikationen, die den Ein- und Ausschlusskriterien dieses Berichtes genügten, erfolgte in einem dritten Schritt der Ausschluss von redundanten Artikeln oder Publikationen geringerer Qualität. Als redundant wurden Primärstudien eingestuft, die in systematischen Übersichtsarbeiten mit ausreichender Qualität ausgewertet wurden. Als ausreichende Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten wurde ein Evidenzlevel (nach der SIGN-Klassifikation) von 1+ angesehen (,low risk of bias'). Systematische Übersichtsarbeiten wurden dann als redundant eingestuft, wenn es zu dieser Fragestellung eine aktuellere systematische Übersichtsarbeit mit ausreichender methodischer Qualität gab. Eine Übersichtsarbeit wurden dann als aktueller eingestuft, wenn das Recherchedatum deutlich (ca. 1 Jahr) vor dem Recherchedatum eines anderen Reviews zur gleichen Fragestellung lag. Als Studien minderer Qualität wurden RCTs dann eingestuft, wenn ein zentrales Qualitätsmerkmal einer randomisierten Studie, die Verblindung von Probanden und behandelnden Ärzten nicht gegeben waren oder die angegebenen Informationen der Publikation nicht ausreichten, um Aussagen zum Effekt der Interventionen wiedergeben zu können. Die Bewertung hinsichtlich der Verblindung der Patienten wurde davon abhängig gemacht, ob eine Verblindung der Patienten für die jeweilige Fragestellung umsetzbar und notwendig ist. Dies kann z. B. für medikamentöse Therapien vorausgesetzt werden, jedoch nicht uneingeschränkt für operative oder instrumentelle Verfahren. Ein weiteres Kriterium für die Qualität der Primärstudien war die Bedeutung der untersuchten Endpunkte. Studien wurden dann ausgeschlossen, wenn die untersuchten Endpunkte von zwei beteiligten Autoren nicht als patientenrelevant angesehen wurden.

In Ergänzung zu den oben genannten Auswahlkriterien der Publikationen im Zeitraum 2007 bis August 2012 wurden zur Beurteilung der Therapie bei BPS auch ältere randomisierte Studien einbezogen, die den Qualitätskriterien der 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases [251] entsprachen und für eine Beurteilung essentiell relevant sind. Diese Studien waren bereits Grundlage der Erstellung der Leitlinien zur Therapie des BPS 2009 und sind zum Teil in der vorliegenden Evidenzanalyse in Metaanalysen oder Übersichtsarbeiten erfasst. Auf eine detaillierte Präsentation dieser Einzelpublikationen (Key Papers) vor 2007 und deren Evidenzanalyse und -bewertung wurde deshalb verzichtet.

4.1.3. Bewertung der Evidenz

Die wesentlichen Kennzahlen der Studien (Einschluss- Ausschlusskriterien, untersuchte Intervention, berücksichtigte Endpunkte) und die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert und die Publikation hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Die Bewertung der Studien erfolgte nach der Methodik des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [160]. Diese Methodik sieht eine Einstufung der einzelnen Studien in Evidenzklassen vor. Die Evidenzklassifikation orientiert sich dabei einerseits am Design der Studie (Übersichtsarbeit, RCT, Fall-Kontrollstudie etc.) und andererseits am Verzerrungsrisiko der einzelnen Arbeit. Zur Beurteilung des Verzerrungsrisikos bietet SIGN für verschiedene Studiendesigns spezifische Checklisten mit wichtigen Qualitätsaspekten an. Die Evidenzklassen nach SIGN sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung und Empfehlungsgrade nach SIGN:

Evidenzgraduierung	
Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Empfehlungsgrade	
Grad	Beschreibung
A	Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die als 1++ eingestuft wird und direkt auf die Zielpopulation zutrifft <i>oder</i> zahlreiche Beweise oder eine systematische Übersichtsarbeit der RCTs, die hauptsächlich Studien umfasst, die als 1+ eingestuft werden und direkt auf die Zielpopulation zutreffen und eine Reliabilität aufweisen
B	Zahlreiche Beweise, die Studien umfassen, die als 2++ eingestuft werden und direkt auf die Zielpopulation zutreffen und eine Reliabilität aufweisen oder extrapolierte Beweise aus Studien, die als 1++ oder 1+ eingestuft werden
C	Zahlreiche Beweise, die Studien umfassen, die als 2+ eingestuft werden und direkt auf die Zielpopulation zutreffen und eine Reliabilität aufweisen oder extrapolierte Beweise aus Studien, die als 2++ eingestuft werden
D	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist

Die Bewertungen der eingeschlossenen Studien in den Evidenztabelle n umfassen neben der Evidenzklassifikation nach SIGN Kommentare zu methodischen Aspekten, die bei der Auswahl der jeweiligen Evidenzklasse berücksichtigt wurden. In **Tabelle 3** sind die methodischen Kriterien aufgelistet, die in den Checklisten von SIGN zur Bewertung von RCTs und systematischen Übersichten aufgeführt sind und Grundlagen der Evidenzbewertungen in diesem Bericht waren. Für RCTs wurde darüber hinaus berücksichtigt, ob in der Publikation die Berechnung der statistischen Power angegeben war, ob ggf. für mehrmaliges Testen der α -Fehler angepasst wurde und ob Interessenkonflikte der Autoren bekannt sind. Bei der Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten wurde zusätzlich berücksichtigt, ob die Auswahl der Studien durch mehrere Reviewer erfolgte, ob Interessenkonflikte der Autoren bekannt sind und ob nach Hinweisen auf Publikationsbias gesucht wurde.

Tabelle 3: Qualitätskriterien für RCTs und systematische Übersichtsarbeiten nach SIGN

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Systematische Übersichtsarbeiten
• Fokussierte Fragestellung?	• Fokussierte Fragestellung?
• Randomisierung (wird eine Randomisierung beschrieben und sind die Gruppen zu Beginn strukturgleich?)	• Methodenbeschreibung (sind die Methoden des Reviews beschrieben?)
• Verdeckte Zuteilung (wurde eine adäquate Methode verwendet?)	• Literaturrecherche (ist die Recherche umfassend genug?)
• Verblindung (waren Probanden und Untersuchende verblindet?)	• Studienqualität (die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurden bewertet und berücksichtigt)
• Ausfallrate (wie hoch ist Ausfallrate?)	• Metaanalysen adäquat (sind die eingeschlossenen Studien ausreichend ähnlich für eine Metaanalyse?)
• Auswertung nach Intention To Treat (ITT)?	
• Endpunkte (sind die relevanten Endpunkte valide gemessen worden?)	
• Vergleichbarkeit (sind bei multizentrischen Studien die Ergebnisse in allen Zentren vergleichbar?)	

4.1.4. Priorisierte Endpunkte

Für die Entwicklung von Empfehlungen zu einer bestimmten medizinischen Maßnahme (z. B. Therapieoption, diagnostischer Test) ist eine Festlegung der wichtigsten Zielgrößen (Endpunkte) für die Beurteilung dieser Maßnahme notwendig. Um die Nutzbarkeit des vorliegenden Evidenzberichts für die Leitlinienautoren zu gewährleisten, erfolgte eine explizite Priorisierung der Endpunkte durch die Leitlinienautoren. Entsprechend dem Ansatz der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group [75, 155, 156, 187, 212, 389] wurden die Autoren der Leitlinie zur Therapie des BPS gebeten, mögliche Endpunkte bei der Therapie des BPS zu priorisieren. Dem Koordinator der Leitlinie wurde hierfür eine Liste möglicher Endpunkte zur Nutzen- und Schadensaspekten zugesendet. Die Liste der möglichen Endpunkte sollte durch die Leitlinienautoren ggf. ergänzt und anschließend die einzelnen Endpunkte auf einer neunstufigen Skala entsprechend ihrer Relevanz angeordnet werden (9 = höchste Relevanz für Entscheidung). In **Tabelle 4** sind die Bewertungen der Endpunkte für die Themen Kontrolliertes Zuwarten (Watchful Waiting), Phytotherapie und Medikamentöse Therapie dargelegt. Für operative Interventionen wurde eine spezifische Bewertung (siehe **Tabelle 5**) vorgenommen, da bei diesen Themen teilweise andere Endpunkte beobachtet werden.

Tabelle 4: Bewertung der Relevanz der Endpunkte für nicht-operative Fragestellungen

Bedeutung	Relevanzstufen	Endpunkte
entscheidend	9	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität • Inkontinenz • Harnverhalt
	8	<ul style="list-style-type: none"> • Irritative und obstruktive Symptome • Risiko für akuten Harnverhalt (Progressionsparameter) • Erektile Dysfunktion (ED) • Risiko für Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention • Synkopen
	7	<ul style="list-style-type: none"> • Bladder outlet obstruction (urodynamisch gemessenen Obstruktion) • Libidoverlust • Risiko für Prostatakarzinom • Schwindel • Somnolenz
wichtig	6	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinische Progression (Harnverhalt, Inkontinenz, Infektionen etc.) • Restharn • Ejakulationsdysfunktion (EJD) (Anejakulation, retrograde Ejakulation, Verminderung Ejakulatvolumen etc.)
	5	<ul style="list-style-type: none"> • Uroflow (z.B. maximaler Harnfluss, Q_{max}) • Gynäkomastie • Symptomatische Harnwegsinfekte
	4	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatavolumen bzw. dessen Reduktion • Übelkeit • Obstipation / Diarrhoe
weniger wichtig	3	
	2	
	1	

Tabelle 5: Bewertung der Relevanz der Endpunkte für operative Fragestellungen

Bedeutung	Relevanzstufen	Endpunkte
entscheidend	9	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität • Methoden-bedingte Gesamtsterblichkeit • Inkontinenz definitiv (> 1 Jahr) • TUR-Syndrom
	8	<ul style="list-style-type: none"> • Irritative und obstruktive Symptome • Bladder outlet obstruction (BOO) • Katheterisierungsdauer • Operationspflichtige Blasentamponade (Folge Makrohämaturie) • Erektile Dysfunktion definitiv (> 1 Jahr)
	7	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung (Intraoperativ) • Transfusionsrate • Inkontinenz passager
wichtig	6	<ul style="list-style-type: none"> • Restharn • Re-Operationsrate • Rate Harnröhrenstrikturen • Rate Blasenhalstrikturen
	5	<ul style="list-style-type: none"> • Uroflow (z.B. maximaler Harnstrahl, Q_{max}) • Reduktion Prostataavolumen • Dauer von Krankenhausaufenthalt • Lernkurve
	4	<ul style="list-style-type: none"> • Erektile Dysfunktion passager • Ejakulationsstörungen • symptomatische Harnwegsinfektionen
weniger wichtig	3	<ul style="list-style-type: none"> • Operationszeit
	2	
	1	

Im Bericht werden primär die Endpunkte der drei höchsten Relevanzstufen (9, 8, 7) dargestellt. In der GRADE-Methodik werden die Endpunkte dieser Relevanzstufen als entscheidende („critical“) Endpunkte bezeichnet. Angaben zu allen in den Studien untersuchten Endpunkten mit geringerer Bedeutung (Relevanzstufen 1-6) können den Evidenztabelle zu den einzelnen Studien entnommen werden.

Zum Endpunkt „Bladder outlet obstruction“

Hinsichtlich der klinischen Relevanz des sowohl für konservative Behandlungen als auch für operative Interventionen von der Leitliniengruppe als entscheidend eingeschätzten Endpunkts „Bladder outlet obstruction (BOO = urodynamisch gemessene Obstruktion)“ ist anzumerken, dass die klinische Bedeutsamkeit dieses Endpunkts durch Studien nicht ausreichend belegt ist. Aufgrund der Invasivität, Morbidität und hohem personellen, zeitlichen und finanziellen Aufwand der urodynamischen Messung liegen meist keine oder nur Ergebnisse von Subgruppen innerhalb von Therapiestudien vor. Wegen der letztlich niedrigen Evidenz dieser Ergebnisse gibt es keine ausreichenden Belege für einen Einfluss des Endpunkts auf Symptomatik, Lebensqualität oder Therapie-Morbidität. Umgekehrt existieren Hinweise darauf, dass eine Verbesserung der LUTS durch verschiedene therapeutische Maßnahmen unabhängig von der Wirkung auf die Obstruktion erreicht werden kann. Die Bedeutung der Veränderung der BOO für die Patienten steht daher weiter zu Diskussion. In anderen internationalen Leitlinien, Metaanalysen oder Übersichtsarbeiten wird der Endpunkt BOO nicht berücksichtigt.

Zum Endpunkt „Irritative und obstruktive Symptome“

Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Effekte, die eine Intervention erzielt, deren Ergebnis mit einem Score gemessen wird, ist die Kenntnis der sogenannten „minimal important difference“ für den verwendeten Score wichtig. Dies ist der Mindestunterschied im Score, bei dem Patienten eine Verbesserung ihrer Symptome angeben. Für den IPSS wurde dieser klinisch bedeutsame Mindestunterschied in einer Studie von Barry et al. 1995 [35] untersucht und mit 3 IPSS-Punkten beziffert. Barry et al. betonten jedoch, dass der Abfall im Symptomen-Score, der vom Patienten als eine spürbare Verbesserung empfunden wird, entscheidend von der Höhe des Ausgangs-Scores abhängt: So ist bei einem Ausgangs-Score von <20 eine subjektive Verbesserung ab einem Score-Punkte Abfall von >2 spürbar, während bei einem Ausgangsscore von >20 eine subjektive Verbesserung erst bei einem Score-Abfall von >6 Punkten angegeben wird [35]. Weitere Originalarbeiten zu dieser Fragestellung wurden nicht identifiziert. Die Entscheidung der Autoren der NICE-Leitlinie, einen klinisch bedeutsamen Unterschied beim IPSS generell mit einem Unterschied von mindestens 3 Punkten zu bewerten, erscheint den Leitlinienautoren problematisch.

Zu den Endpunkten „Inkontinenz“ und „Erektile Dysfunktion“

Die separate Auswertung von definitiver und passagerer Inkontinenz und erektiler Dysfunktion, wie in **Tabelle 5** vorgenommen, war aufgrund der unzureichenden Angaben in den Studien nicht möglich. Die Angaben zu Potenz- und Inkontinenzraten beziehen sich somit ausschließlich auf die jeweiligen Angaben in den Studien.

4.2. Evidenzbericht Hochenergie-TUMT (HE-TUMT) (Leitlinienreport; Autoren: Leitliniengruppe)

In Laufe der Entwicklung und klinischen Anwendung der TUMT wurde herausgefunden, dass für eine optimale methodenspezifische Wirkung ein bestimmtes Mindestmaß an applizierter Hitzeenergie erforderlich ist, was letztlich zur klinisch bedeutsamen Unterscheidung von Niedrig- und Hochenergie-TUMT (NE-/HE-TUMT) führte. Eine Vermischung beider Methoden bei der Aufarbeitung der zugrundeliegenden Evidenz in Leitlinien-relevanten Publikationen [135, 176] und der Evidenzanalysen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (Recherche von randomisierten kontrollierten Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von 2007 bis August 2012) ist deshalb aus heutiger Sicht unzureichend. Die Leitliniengruppe hat deshalb für das Kapitel TUMT einen eigenen Evidenzbericht basierend auf einer separaten Analyse der vorhandenen Literatur unter alleiniger Berücksichtigung der Evidenz für HE-TUMT mit der Begründung erstellt,

- a) dass nur die HE-TUMT ein (sekundär-) ablatives Verfahren ist und
- b) die NE-TUMT in Deutschland als Verfahren mit ausschließlich symptomatischer Wirkung keine Anwendung mehr findet.

Für diesen Evidenzbericht wurden folgende Quellen berücksichtigt:

1. Abschlussbericht des G-BA 2010 zu Nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS [135],
2. Evidenzanalysen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (Recherche von randomisierten kontrollierten Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von 2007 bis August 2012) für die S2e-Leitlinien zur Therapie des Benignen Prostatasyndroms der Deutschen Urologen,
3. Leitlinien: Guidelines of the European Association of Urology (EAU), American Urological Association (AUA) Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia, NICE - Guidelines [85, 256, 283],
4. Medline-Recherche der Publikationen zur TUMT seit 2007.

Um die HE-TUMT im Vergleich zur TUR-P objektiv zu bewerten, wurde eine eigene Metaanalyse erstellt, die ausschließlich HE-TUMT-Daten aus Vergleichsstudien zur TUR-P berücksichtigt. Zur Erstellung der Metaanalyse wurde die Cochrane Collaboration RevMan 4.2 Software verwendet, vorausgesetzt, Mittelwert- und Standardabweichung waren verfügbar.

4.3. Evidenzbericht Wirkung von BPS-Therapie auf die Blasenaustrittsobstruktion (BOO) (Leitlinienreport; Autoren: Leitliniengruppe)

In keiner internationalen Leitlinie, Metaanalyse oder Übersichtsarbeiten [85, 135, 176, 228, 251, 259, 283, 292] wird der Einfluss verschiedener Therapieoptionen auf die BOO berücksichtigt. Das zeigt erneut die Präsentation des Endpunktes BOO in der Evidenzanalyse auf der Basis einer systematischen Suche nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten, die trotz hoher GRADE-Einstufung durch die Leitliniengruppe ohne Ergebnis blieb.

Es wurde deshalb eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (über www.pubmed.org) und Cochrane Library ohne Begrenzung auf die Jahre 2007 bis 2012 durchgeführt, die sich nicht nur auf die systematische Suche nach RCT's oder systematische Übersichtsarbeiten beschränkte, sondern alle in den genannten Datenbanken verfügbaren Publikationen zur Wirkung der unter 3. genannten Interventionen auf die BOO erfasste. Darüber hinaus wurden Publikationen zur Reproduzierbarkeit der urodynamischen Druck-Fluss-Messung (Test-Re-Test-Variabilität) und die Wirkung von Placebo auf die BOO erfasst.

In einem ersten Schritt erfolgte die Auswahl der Studien nach der Suchwortkombination "pressure flow study" und "BPH" oder „benign prostatic hyperplasia“ in den genannten Datenbanken. Anschließend wurden alle Publikationen entsprechend Titel- und Abstrakts hinsichtlich der genannten Relevanz gesichtet. Publikationen ohne relevanten Inhalt wurden von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden anschließend für alle potentiell relevanten Publikationen die Volltexte bestellt und erneut gesichtet. Für einige Arbeiten mit Publikationsdatum vor 1997 waren die Volltexten zum Teil nicht mehr verfügbar, so dass in diesen Fällen die urodynamischen Ergebnisse aus Druck-Fluss-Messungen aus einer Übersichtsarbeit von Bosch 1997 [46] zitiert werden mussten.

5. Allgemeine Grundsätze zur Therapie des BPS

Für die BPS-Behandlung gelten die folgenden Standards:

- Ein Therapieversuch ohne die in den „Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Benigen Prostata-Syndroms (BPS)“ [39] aufgeführte Diagnostik und deren urologische Bewertung sollte unterbleiben.
- Eine Patientenselektion ist erforderlich, um eine Therapiekaskade zu vermeiden.
- Die Therapie muss individuell angepasst sein und dem Indikationsbereich der einzelnen Medikamente bzw. Verfahren entsprechen.
- Die Wirksamkeit der Therapie sollte anhand eines Symptom-Fragebogens, gegebenenfalls mit der Bestimmung von Harnfluss und Restharn, überprüft werden.
- Die Wahl des Behandlungsverfahrens sollte nach Aufklärung des Patienten gemeinsam von Patient und Arzt getroffen werden; ein entsprechender Therapiealgorithmus ist im Flowchart zur Therapie dargestellt. Es besteht die Möglichkeit, konservativ oder operativ zu behandeln.

1. Konservative Therapieoptionen

Einleitung

Die Bewertung einer konservativen oder medikamentösen Therapie richtet sich nach dem Therapieziel, welches sich aus der Basisdiagnostik ergibt. Primäres Therapieziel soll in der Regel die rasche Reduktion der störenden Symptome und Verbesserung der Lebensqualität sein. Ein wichtiges längerfristiges Behandlungsziel ist die Hemmung der BPS-Progression. Progression bedeutet Zunahme der Symptomatik und / oder des Prostatawachstums mit den damit potenziell assoziierten Komplikationen (ansteigende Restharmengen, akuter Harnverhalt, Notwendigkeit operativer / instrumenteller Eingriffe an der Prostata).

Insgesamt sollte eine progressionshemmende Behandlung dann angestrebt werden, wenn das Therapiekonzept primär eine langfristige, d.h. mehrjährige Behandlung vorsieht.

Die Wirksamkeit eines Medikaments soll gemäß den Empfehlungen der International Consultation on Prostate Diseases [251] in randomisierten, doppelblinden Studien (Randomized Controlled Trials = RCT) im Vergleich zu Placebo oder Standardtherapie geprüft worden sein. Es sollten aus mehreren Studien Langzeituntersuchungen mit einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr vorliegen.

Statements

Eine konservative Behandlung soll bei klinisch relevanter Obstruktion (BOO) oder bei Vorliegen folgender BPS-bedingter Komplikationen **nicht** erfolgen (absolute Operationsindikationen):

- rezidivierender Harnverhalt
- rezidivierende Harnwegsinfektionen
- konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien
- Harnblasenkonkremente
- Dilatation des oberen Harntraktes, eingeschränkte Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz durch BOO

1.1. Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapie

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die Strategie des kontrollierten Zuwartens sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die einen geringen Leidensdruck haben und / oder zunächst Änderungen im Lebensstil zur Linderung der Symptomatik umsetzen können.	2++	B
2.	Kontrolliertes Zuwarten sollte risikoadaptiert eingesetzt werden.	2++	B
3.	Patienten mit erhöhtem Progressionsrisiko eignen sich nicht für eine Strategie des kontrollierten Zuwartens.	1-	B
4.	Kontrolliertes Zuwarten hat keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der BOO.	2++	B

Statement

Kontrolliertes Zuwarten sollte risikoadaptiert eingesetzt werden

Für eine Strategie des kontrollierten Zuwartens (engl.= Watchful Waiting, WW) sprechen Daten aus populationsbasierten Beobachtungsstudien [119, 377], RCTs mit WW-Studienarmen [32] und (mit Einschränkung) aus Placeboarmen randomisierter Studien [78, 252, 253, 260, 308]. Einige Daten zeigen, dass es beim unbehandelten benignen Prostatasyndrom zu langfristigen Remissionen bei 20 - 30% der Patienten kommen kann [235] und das Risiko für eine Progression des BPS (z.B. akuter Harnverhalt) gering ist [32, 180].

Solide Daten über die Häufigkeit von Harnverhalten ergeben sich aus der US-amerikanischen Health Professionals Follow-Up-Studie [260]. Die Studie begann 1992 mit 41.276 männlichen „Health Professionals“ im Alter von 45 - 83 Jahren. 1995 antworteten 6100 Männer auf die Frage nach akuten Harnverhalten, die von 1992 - 1995 aufgetreten waren. Während der 15.851 Personen-Jahre wurde eine Häufigkeit von 4,5/1000 Personenjahre beobachtet [260]. Ein hoher IPSS und höheres Alter führten zu einer höheren Inzidenz an Harnverhalten.

In der Olmsted County Studie mit 2115 Männern im Alter von 40-79 Jahren betrug die Häufigkeit bei 8344 Personen-Jahren 6,8 / 1000 Personen-Jahre [180].

Ebenfalls solide Daten stammen aus der Proscar Long-Term Efficacy and Safety Studie (PLESS) [252]: 1376 Männer mit BPS und moderaten Symptomen im Placeboarm wurden über 4 Jahre beobachtet. Die berechnete Inzidenz akuter Harnverhalte betrug 18/1000 Personenjahre, entsprechend einer jährlichen Inzidenz von 1,8%.

In der longitudinalen Olmsted County Study [180] bei gesunden Männern waren Risikofaktoren für einen akuten Harnverhalt:

- höheres Alter (> 70 Jahre),
- Ausprägung der Symptomatik (IPPS >19),
- geringer Q_{max} (<12 ml/s),
- größeres Prostatavolumen (>30).

Die Unterschiede in den Häufigkeiten von akuten Harnverhalten in der Literatur sind allerdings auch auf die variablen Einschlusskriterien in den verschiedenen Studien zurückzuführen.

Auch Restharn wird als ein Prädiktor für die Progression des BPS angesehen [78]. Männer im Placeboarm der MTOPS-Studie [253] mit einem Restharn von 39 ml oder mehr hatten ein signifikant höheres Risiko einer BPS-Progression ($p=0,0008$), einer IPSS-Verschlechterung ($p=0,003$) und eine höhere Notwendigkeit einer Prostataoperation ($p=0,004$) als Patienten mit einem Restharn von weniger als 39 ml [78].

Auf der Grundlage von 4294 Männern mit BPS in Phase III-Studien mit und ohne Dutasterid (2158 Männer im Placeboarm) wurde von Slawin 2006 ein Nomogramm entwickelt, mit dem das individuelle Progressionsrisiko abgeschätzt werden kann [339], wobei es sich allerdings um eine definierte Studienpopulation handelte. Am Ende der 24-monatigen Beobachtungszeit dieser Studie war bei 6,8% der Patienten im Placeboarm ein Harnverhalt aufgetreten bzw. ein operativer Prostataeingriff durchgeführt worden.

Dass auch das Lebensalter eine wichtige Rolle für das Auftreten von Harnverhalten spielt, ergibt sich nach Roehrborn [308] aus der Abschätzung des kumulativen Risikos eines Harnverhaltes bei einem 50-jährigen Mann mit moderaten bis schweren Symptomen. Dieses Risiko beträgt bis zum 80. Lebensalter 20%. Bei einem Mann in den Sechzigern, der noch 20 Jahre lebt, beträgt das Risiko 23% und bei einem Mann in den Siebzigern, der noch 10 Jahre lebt, 30%.

In der Herner LUTS-Studie [43] ergab eine Befragung von 5404 Männern im Alter von 50 - 80 Jahren insgesamt eine Rate an akuten Harnverhalten von 1,9% innerhalb eines Jahres. Die Inzidenz korrelierte mit dem Alter und dem Ausgangsschweregrad der Symptome: Bei

Männern mit einem Alter von 50 - 59 Jahren war die Inzidenzrate 0,8%, im Alter von 60-69 Jahren 1,0% und für Männer über 70 Jahre 2,5%. Für die Männer mit milden, mittelgradigen (moderaten) und schweren Symptomen betragen die Raten 0,7%, 2,4% bzw. 13% pro Jahr. Zusammenfassend wird auf Grund der besten Studien zur Häufigkeit von Harnverhalten bei unbehandelten Männern mit BPS eine Inzidenz zwischen 5 - 25/1000 Personenjahre angenommen, entsprechend einer Inzidenz von 0,5% - 2,5% pro Jahr [308].

Auch das Risiko symptomatischer Progressionen ist bei unbehandelten BPS-Patienten trotz des potentiell progressiven Charakters der Erkrankung mit ca. 17% nach 4,5 Jahren eher gering [253]. Bei geringem Leidensdruck gibt es keine Hinweise dafür, dass mit der Strategie des WW die allgemeine Lebensqualität zunächst schlechter ist als mit einer operativen Intervention [119, 377]. In einer bereits 1990 publizierten Metaanalyse damals existierender Studien konnte Isaacs zeigen, dass 16% der Männer mit LUTS/BOO ohne Therapie keine Veränderung der Symptome und 38% sogar eine Besserung bei einem Follow-up von 2,6 – 5 Jahren Angaben [178]. Aus diesen Gründen sollten deshalb die Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf und die Risikofaktoren einer Progression bei der Therapieauswahl des BPS Berücksichtigung finden [180].

Kontrolliertes Zuwarten kann durch eine Reihe von Verhaltensmaßnahmen unterstützt werden (**Tabelle 6**).

Eine Strategie des kontrollierten Zuwartens kommt somit für Patienten in Betracht, die einen geringen Leidensdruck haben, zunächst Änderungen im Lebensstil zur Linderung der Symptomatik umsetzen können und darüber hinaus ein geringes Risiko für eine Progression des BPS und seine Komplikationen aufweisen. Weiterhin können solche Männer Kandidaten für die WW- Strategie sein, die operative Verfahren oder Medikament aufgrund potentieller Nebenwirkungen bzw. Unwirksamkeit ablehnen [283].

Patienten mit BPS sollten über das individuelle Risiko einer Progression sowie die Vorteile und Risiken anderer therapeutischer Optionen (medikamentöse bzw. operative/instrumentelle Therapie) aufgeklärt werden. Kontraindikationen für eine Strategie des kontrollierten Zuwartens sind die absoluten Indikationen für operative bzw. instrumentelle Verfahren [40].

Tabelle 6: Mögliche Verhaltensmaßnahmen bei BPS [283, 292]:

1.	Regulierung der Flüssigkeitszufuhr (Gesamtmenge ca. 1500 ml / 24 Stunden).
2.	Gleichmäßige Verteilung über den Tag, Vermeidung übermäßiger Flüssigkeitszufuhr am Abend und vor bestimmten Aktivitäten. Eine stark verminderte Flüssigkeitsrestriktion kann bei irritativen Blasenbeschwerden („Speichersymptome“) jedoch zur Zunahme der Beschwerden führen.
3.	Reduktion bzw. Vermeidung des diuretischen und irritativen Effekts von übermäßiger Kaffee- und Alkoholzufuhr, scharfen Gewürzen.
4.	Überprüfung bzw. Vermeidung von diuretischen Medikamenten am Abend, gegebenenfalls Medikamentenumstellung.
5.	„Ausstreichen“ der Harnröhre nach der Miktion zur Verhinderung des Nachträufels.
6.	Blasentraining.

Veränderung der BOO bei kontrolliertem Zuwarten und Placebogabe

Zum Watchful Waiting wurden 9 Studien mit Druck-Fluss-Messungen durchgeführt, in denen 710 (20-141) Patienten nach einem durchschnittlichen Followup von 44,5 (1-166,8) Monaten untersucht wurden [90, 93, 125, 279, 341, 359, 360, 382, 384]. WW hat keinen Einfluss auf die BOO, da die Reduktion des PdetQmax im Mittel nur -1,8 (-14,9-7,1) cmH₂O (-2,6 %) und die Veränderung des Uroflows nur -0,4 (-1,2 bis -0,6) ml/s (-3,5 %) betrug.

Zur Wirkung von Placebo auf die BOO wurden die Placebo-Arme von 20 RCT's mit insgesamt 561 (6-89) eingeschlossenen Patienten ausgewählt [3, 4, 6, 46, 65, 66, 69, 101, 114, 115, 161, 163, 164, 189, 192, 245, 287, 296, 347, 352]. Die Untersuchungsdauer betrug im Mittel 3,9 (1-12) Monate. Infolge Placebothherapie war eine minimale Reduktion des PdetQmax um 1,8 (-5 - 13) cmH₂O (2,1 %) und ein klinisch nicht relevanter Anstieg des Uroflow um 0,6 (-1 - 4,1) ml/s (6,9 %) festzustellen. Somit kann auch für Placebo festgestellt werden, dass kein Einfluss auf die BOO besteht.

2. Medikamentöse Therapieoptionen

2.1. Monotherapie

2.1.1. Phytotherapie (PT)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Für den Einsatz von Phytotherapeutika beim BPS können derzeit keine abschließenden allgemeinen Empfehlungen gegeben werden.	1++	A
2.	Phytotherapeutika, die in Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt haben, können bei Patienten mit geringen bis moderaten Beschwerden und Leidensdruck in Betracht kommen, wenn chemisch definierte Präparate abgelehnt werden.	1+	B
3.	Phytotherapeutika haben keinen Einfluss auf die BOO.	2++	B

Statements

Für die Bewertung von Phytotherapeutika bei BPS sind Studien nach den Empfehlungen der International Consultations on Prostate Diseases [251] erforderlich.

Aufgrund der Heterogenität der einzelnen phytotherapeutischen Präparate und der widersprüchlichen Studienergebnissen mit den verschiedenen Phytotherapeutika kann keine generelle und abschließende Empfehlung für die Verabreichung von Phytotherapeutika beim BPS gegeben werden, wenngleich in einigen Studien mit einzelnen Pflanzenextrakten über positive Ergebnisse berichtet wurde (siehe **Tabelle 8**). Weitere Studien sind für eine definitive Beurteilung erforderlich.

Keine der bisherigen urologischen Leitlinien der deutschen, britischen, europäischen, US-amerikanischen, japanischen und kanadischen Fachgesellschaften geben eine abschließende Empfehlung zur Behandlung des BPS mit Phytotherapeutika ab und fordern weitere Studien nach den Empfehlungen der International Consultation on Prostate Diseases.

Bislang fehlen Langzeitergebnisse und insbesondere Daten zum Einfluss von Phytotherapeutika auf die Progression des BPS mit den potentiellen Komplikationen, wie z.B. akute Harnverhalte und die Notwendigkeit operativer / instrumenteller Eingriffe an der Prostata).

Für den Nutzen von Phytotherapeutika zur Progressionshemmung, insbesondere zur Vermeidung von BPS assoziierten Risiken / Komplikationen (z.B. Harnverhalt oder Operation) gibt es keine Evidenz.

Der Einsatz von Phytotherapeutika im Rahmen einer alternativen oder komplementären Medizin hat vor allem in Deutschland, Frankreich und in einigen anderen europäischen Ländern eine lange Tradition und ist als „sanfte“ und „natürliche“ Medizin weit verbreitet. In den USA gelten Pflanzenextrakte als Nahrungsergänzungsmittel. Seit 2004 werden die Kosten für phytotherapeutische Präparate zur Behandlung des BPS als nicht verschreibungspflichtige Substanzen von den meisten gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr erstattet.

Die Besonderheit der Extrakte aus den Blättern, Wurzeln oder Früchten verschiedener Pflanzen (siehe **Tabelle 8**) liegt in ihrer komplexen Zusammensetzung. Darüber hinaus differieren die Extraktionsverfahren der einzelnen Herstellerfirmen ebenfalls, so dass die fertigen Produkte chemisch nur teilweise definiert und standardisiert sind. Deshalb kann sich das Produkt einer Firma bezüglich seiner Zusammensetzung und des Anteils der Substanzen, denen die angenommene Wirkung zugeschrieben wird, unterscheiden, selbst wenn der Extrakt aus der gleichen Pflanze stammt [157, 326]. Zudem könnte z.B. ein Präparat aus den Früchten der Sägezahnpalme (*Sabal serrulatum*, *Serenoa repens*) durchaus andere Wirkmechanismen, Bioverfügbarkeit und Pharmakodynamik aufweisen als eines aus Kürbiskernen oder Brennesselwurzeln. Die meisten Phytopräparate werden aus den Teilen einer einzigen Pflanze hergestellt (Monopräparate), einige Hersteller bieten Kombinationspräparate aus mehreren Pflanzen an.

Die Liste der möglichen Wirkmechanismen von Phytotherapeutika mit postulierten anti-inflammatorischen, anti-proliferativen, anti-androgenen und weiteren Effekten ist lang [104, 285]. Es ist bislang ungeklärt, welche der zahlreichen, meist in vitro beobachteten Effekte - mit teilweise beim Menschen nicht erreichbaren hohen Dosierungen - für die in klinischen Studien beschriebenen Ergebnisse verantwortlich sind.

Deshalb können die Ergebnisse der in Grundlagenforschung und klinischen Studien beobachteten Resultate mit einem speziellen Extrakt bzw. dem Extrakt eines Herstellers nicht automatisch auf das Produkt eines anderen Herstellers übertragen werden. Dieses ist u.a. die Hauptursache für die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse klinischer Studien. Deshalb wird der Stellenwert von Phytotherapeutika bei der Behandlung des BPS trotz einer Vielzahl von Publikationen weiterhin kontrovers diskutiert.

Die einzelnen, standardisierten und definierten Produkte der Herstellerfirmen müssen deshalb in separaten Studien geprüft werden, wobei die Anforderungen an das Studiendesign denen entsprechen sollten, die bei der Prüfung chemisch definierter Arzneimittel gestellt werden und den Kriterien der International Consultation on Prostate Diseases für BPS-

Studien hinsichtlich Studienparameter, Behandlungsdauer und Patientenzahl entsprechen [251].

Wegen der Heterogenität der phytotherapeutischen Präparate und unterschiedlicher Studienergebnisse mit Produkten verschiedener Hersteller - teilweise aus den gleichen Pflanzen stammend - ist somit derzeit keine abschließende und generelle Beurteilung der Phytotherapie möglich [73, 255, 292].

Bei der Darstellung von teilweise divergierenden Studienergebnissen mit den verschiedenen Phytotherapeutika ist es deshalb sinnvoll, die einzelnen verwendeten Phytotherapeutika mit ihrem Handelsnamen aufzulisten (**Tabelle 7**).

Nebenwirkungen bei der Verwendung von Phytotherapeutika sind selten, mild und in den meisten Studien vergleichbar mit denen bei Placebo [24].

Bisher wurde in keiner Studie ein Einfluss auf die BPS-Progression (z.B. Verminderung der Häufigkeit akuter Harnverhalte oder der Notwendigkeit operativer/instrumenteller Eingriffe an der Prostata) nachgewiesen. Somit kommen Pflanzenextrakte zur Behandlung des BPS nur bei milden Beschwerden mit geringem Leidensdruck ohne Obstruktion und fehlenden Progressionsfaktoren in Betracht.

Tabelle 7: Herkunft und Inhalte von Pflanzenextrakten, die am häufigsten zur Behandlung des BPS verwendet werden

Früchte der Sägezahnpalme	<i>Sabal serrulata, Serenoa repens</i>
Südafrikanisches Sternengras	<i>Hypoxis rooperi</i>
Phytosterole, Wurzeln von Pinien und Kiefern	
Brennesselwurzel	<i>Urtica dioica</i>
Kürbiskerne	<i>Cucurbita pepo</i>
Pollenextrakte	z.B. Roggenpollen (<i>Secale cereale</i>)
Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums	<i>Pygeum africanum</i>

Früchte der Sägezahnpalme

(*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*)

Extrakte aus den Früchten der Sägezahnpalme (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*) gehören zu den am häufigsten verwendeten und bestuntersuchten Phytotherapeutika zur Behandlung des BPS. International wurden die meisten Studien mit einem französischen Sabal-Extrakt-Produkt (Permixon®) durchgeführt, das in Deutschland nicht angeboten wird.

Sägezahnpalmenextrakte enthalten neben geringen Mengen an Phytosterolen in erster Linie freie Fettsäuren, denen die Hauptwirkung der angenommenen Effekte zugeschrieben wird. Hierbei werden u.a. antiandrogene Wirkungen, eine Reduktion der 5 α -Reduktase, die Verminderung von Wachstumsfaktoren und anti-inflammatorische Eigenschaften postuliert [285]. Das Extraktionsverfahren und die Inhaltsstoffe der fertigen Präparate sind wenig standardisiert und schwanken von Hersteller zu Hersteller [157].

Frühere Studien mit Sägezahnpalmenextrakten zeigten widersprüchliche Ergebnisse [40, 138, 378]. Noch 2007 wurden Sabal- Präparaten im Cochrane Review von MacDonald et al. [233] milde bis moderate Verbesserungen der Miktionssymptome und Harnflussraten zugeschrieben, die in einigen Studien vergleichbar waren mit denen bei der Behandlung mit Finasterid bzw. α_1 -Blockern [94, 95, 340].

Neuere Erkenntnisse brachte die qualitativ hochwertige, placebo-kontrollierte, randomisierte 12-Monatsstudie (STEP-Studie=Saw Palmetto for Treatment of Enlarged Prostates) mit 225 Patienten von Bent [37], wobei der Abfall des IPSS (jeweils -0,7 Punkte) und die Veränderung des Q_{max} (-0,01ml/s bei Placebo, +0,42 in der Sabal-Gruppe) am Ende der Studie mit Placebo vergleichbar waren. Auch die Restharnvolumina, das Prostatavolumen, die Lebensqualität und der PSA-Wert zeigten keine Unterschiede beim Vergleich des Phytotherapeutikums mit dem Placeboarm. Aufgrund dieser und weiterer Studien konstatierte der Review der Cochrane Collaboration 2009 bzw. 2010 [351] in seiner Schlussfolgerung, dass die in den Studien verwendeten Sabal- Präparate bei Patienten mit BPS hinsichtlich der untersuchten Symptome und Miktionsparameter einem Placebo nicht überlegen waren.

Das Studiendesign der ebenfalls qualitativ sehr hochwertige CAMUS- Studie, in der ursprünglich der Effekt eines Sabal-Extraktes mit dem eines Pygeum-Extraktes und eines α_1 -Blockers im Vergleich zu Placebo evaluiert werden sollte, wurde nach den negativen Ergebnissen der Sabal-Studie von Bent modifiziert [218]. Untersucht wurden in diesem veränderten Studiendesign eskalierende Dosen eines Sabal- Extraktes (Prosta Urgenin® Uno), beginnend mit der Standarddosis von 320 mg Extrakt/Tag über 24 Wochen. Die Dosis wurde dann verdoppelt und nach weiteren 24 Wochen auf 960 mg/Tag erhöht. Die Auswertung nach 72 Wochen zeigte, dass eine Dosiserhöhung des verwendeten Extraktes bis zur dreifachen Standarddosis einem Placebo bezüglich der Verminderung von LUTS nicht überlegen war [34]. Im Update der Cochrane Collaboration zu Sabal-Extrakten [233] wurden die Ergebnisse

der bisherigen Studien aktualisiert, wobei die Schlussfolgerung wiederum lautete, dass Sabal-Extrakte LUTS (gemessen am IPSS) und Q_{\max} nicht mehr verbesserten als Placebo, auch nicht bei einer Dosisescalation bis zur dreifachen Standarddosis.

Nebenwirkungen der Behandlung mit Sabal-Extrakten waren mild und vergleichbar mit denen bei Placebo [9, 24].

Phytosterole

(z.B. β -Sitosterin)

Welche Substanz(en) in Phytosterol-haltigen Präparaten als Wirkkomponente angesehen werden muss, ist bis heute unklar. Zwar postulieren Hersteller β -Sitosterin als wirksame Substanz, andere Untersuchungen über die sehr geringen β -Sitosterinkonzentrationen in Pflanzenextrakten und die nur geringe Sitosterin-Resorption im Darm lassen aber daran zweifeln, und es werden vielmehr die freien Fettsäuren für die beobachteten Wirkungen verantwortlich gemacht. Als Hauptphytosterolquelle dienen heute meist Pinien [105].

Phytosterolextrakte wurden lediglich in zwei Studien über einen Zeitraum von 6 Monaten placebo-kontrolliert getestet. Der IPSS verbesserte sich bei einer Dosis von 3-mal 20 mg β -Sitosterin täglich (Harzol® [44]) um 7,4 Punkte im Phytotherapiearm, aber nur um 2,3 Punkte im Placeboarm ($p < 0,01$); der Q_{\max} verbesserte sich gegenüber Placebo um 4 ml/s ($p < 0,01$). In der zweiten Studie wurden 3-mal 65 mg tgl. (Azuprost® [206]) gegen Placebo getestet. Auch hier war das Phytopräparat dem Placebo signifikant überlegen: der IPSS verbesserte sich um 8,2 Punkte im Phytotherapiearm und um 2,8 Punkte im Placeboarm ($p < 0,01$). Die absolute Q_{\max} -Verbesserung betrug 8,8 ml/s mit β -Sitosterin und 4,4 ml/s mit Placebo ($p < 0,01$).

Kritisch anzumerken ist in dieser Studie die hohe Placebowirkung auf den Q_{\max} , die auf einen systemischen Bias schließen lässt. Die Ergebnisse dieser beiden Studien wurden in keiner Studie bestätigt, das Langzeit Follow-Up der ersten Studie über 18 Monate (offene Verlängerung der Harzol-Studie® [41]) zeigte zudem keinen Unterschied mehr gegenüber Placebo. Insgesamt bedarf es daher einer weiteren Überprüfung, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Brennnesselwurzelextrakte

(*Urtica dioica*)

Brennnessel-Extrakte enthalten hohe Konzentrationen an Vitamin A, C, E, D und K sowie zahlreiche Mineralien (Eisen, Kalzium, Magnesium, Kalium, Phosphat, Chlor u.a.) sowie Scopoletin, Sitosterol und ungesättigte Fettsäuren. Welche der Substanzen für die angenommene(n) Wirkung(en) der Präparate verantwortlich ist, bleibt unklar [116, 134].

Zwei placebo-kontrollierte Studien mit Brennnesselwurzel-Extrakten wurden publiziert. In der ersten Studie wurden insgesamt 226 Patienten randomisiert [328] Urologe A 43:302–306). Bei den Patienten in der Urtika-Extrakt-Gruppe (Bazoton[®]-uno) verringerte sich der IPSS nach 12 Monaten um 5,7 Punkte im Vergleich zu 4,7 Punkte in der Placebo-Gruppe ($p=0,02$). Keine Unterschiede gegenüber Placebo fanden sich bei Q_{\max} , Restharn und Prostataavolumen. Somit bestand nach 12 Monaten als einziger signifikanter Unterschied zu Placebo nur eine Differenz von 1 IPSS-Punkt.

In der zweiten Placebo-kontrollierten Studie über 6 Monate wurden 558 Patienten randomisiert [322]. Dabei zeigten sich sowohl für den IPSS (-8 Punkte im Verumarm gegenüber -1,5 Punkte im Placeboarm) als auch für Q_{\max} (8,2 ml/s im Verumarm gegenüber 3,4 ml/s im Placeboarm) Vorteile für das Brennnesselpräparat [322]. Die PSA- und Testosteronkonzentrationen im Serum blieben unverändert, und das Prostataavolumen ging im Phytotherapiearm von 40,1 ml auf 36,3 ml zurück. Da beide Placebo-kontrollierten Studien mit dem Brennnesselwurzelextrakt Bazoton[®]-uno widersprüchliche Ergebnisse liefern, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den Stellenwert der Therapie des BPS mit Brennnesselwurzelextrakten abschließend beurteilen zu können, eine Schlussfolgerung, die schon aus einem 2007 publizierten umfangreichen Review über Brennnesselwurzelextrakte hervorgeht [73].

Pollenextrakt

(*Secale cereale*)

Pollenextrakte werden aus Gräserpollen (Roggen, Timothy Gras, Mais) gewonnen und in zahlreichen europäischen Ländern vertrieben (Cernilton[®], seit 11/2010 umbenannt in Pollstimol[®]). Es liegt nur eine einzige ältere Placebo-kontrollierte Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten vor, die nur eine kleine Patientenzahl ($n=60$) untersuchte [55]. Die Verbesserung der Symptomatik – die Beurteilung erfolgte nur mittels einer globalen Frage und ohne die Verwendung eines validierten Fragebogens – betrug 69% unter dem Phytopräparat und 29% unter Placebo; die Q_{\max} -Verbesserung war mit dem von Placebo vergleichbar. Die Restharmenge verbesserte sich mit dem Phytopräparat um 43 ml und mit Placebo um 20 ml. Ein Cochrane Review fasste Daten aus 2 Placebo-kontrollierten und 2 direkten Vergleichsstudien (Cernilton[®] getestet gegen Tadenan[®], ein *Pygeum africanum* Extrakt, bzw. Cernilton[®]

getestet gegen Paraprost[®], eine in Japan erhältliche Aminosäure-Kombination) mit insgesamt 440 Probanden zusammen, die über einen Zeitraum von 12 - 24 Wochen behandelt wurden [232].

Während der Cochrane Review von 2000 den Pollenextrakt-Präparaten bei der Behandlung des BPS neben einer guten Verträglichkeit eine bescheidene Verbesserung urologischer Symptome inklusive einer Nykturie attestierte, jedoch zur endgültigen Beurteilung weitere Studien forderte, wurde der Review 2011 von der Cochrane Collaboration zurückgezogen, da kein Update des Review von den Autoren verfügbar war.

Kürbissamen

(*Cucurbita pepo*)

Kürbissamen enthalten u.a. Fettsäuren (bis zu 64% Linolsäure), Sterole, Carotinoide, Selen und Magnesiumsalze. Als Wirkmechanismen werden anti-androgene und anti-phlogistische Effekte sowie eine Beeinflussung der glatten Muskulatur in der Blase und Prostata postuliert [25, 285].

In einer Studie, die den Empfehlungen der International Consultation on Prostate Diseases [251] entspricht, wurden 476 Patienten mit BPS (durchschnittlicher IPSS 18) prospektiv doppelblind randomisiert und der Effekt von 500 mg/Tag eines Extraktes aus Kürbissamen (Auszugsmittel Ethanol; Prosta Fink[®] forte) auf die Parameter des BPS mit einem Placebo verglichen [25]. Bis zum Ende der Studiendauer von 12 Monaten war der IPSS (primärer Prüfparameter) um 65% bei den Patienten abgefallen, die mit dem Kürbissamenpräparat behandelt wurde, im Vergleich zu 54% bei den Männern in der Placebogruppe (ITT-Population; $p=0,021$).

Der Abfall des IPSS in der Kürbissamenextraktgruppe betrug 6,7 gegenüber 5,5 Punkten in der Placebogruppe. In der Kürbiskerngruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Senkung der Miktionsfrequenz am Tage verzeichnet. Bei den sekundären Prüfparametern (Q_{max} , Restharn, Prostatavolumen, PSA, Lebensqualitätsscore) fanden sich nach 12 Monaten keine Unterschiede zwischen Kürbissamenpräparat und Placebo.

Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaumes

(*Pygeum africanum*)

Extrakte aus der Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums sind vorwiegend in Frankreich und den USA verbreitet. Die Extrakte enthalten u.a. langkettige Fettsäuren und Phytosterole. Als Wirkmechanismus beim BPS werden anti-inflammatorische und anti-ödematöse Effekte sowie die Inhibition von Wachstumsfaktoren postuliert.

Die Datenlage lässt keine definitive Schlussfolgerungen zu, da die durchgeführten Studien nicht den Kriterien der International Consultation on Prostate Diseases [251] entsprechen. Auch der 2007 erneut publizierte Cochrane Review von 1998 [381] forderte nach einer Auswertung von 18 Publikationen weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit einem standardisierten Präparat, validierten Wirksamkeitskriterien, ausreichend großen Studiengruppen und adäquater Beobachtungsdauer.

Kombinationspräparate

Da die wirksamen Komponenten in Pflanzenextrakten und ihre Pharmakodynamik bisher nicht näher spezifiziert werden konnten und obwohl bislang keine wissenschaftliche Evidenz für eine komplementäre, additive oder potenzierende Wirkung nachgewiesen wurde, werden von einigen Herstellern Extrakte aus Kombinationen von verschiedenen Pflanzen zur Behandlung des BPS angeboten.

Bereits 1996 wurde über eine 6-monatige, doppelblinde randomisierte Studie berichtet, bei der ein Kombinationspräparat aus *Serenoa repens*- und Brennesselwurzelextrakt mit Placebo verglichen wurde [261]. Das Kombinationspräparat (Prostagutt® forte) bestand pro Kapsel aus 160 mg *Serenoa repens* Extrakt und 120 mg Trockenextrakt aus Brennesselwurzel. Verabreicht wurden 2 Kapseln/Tag. Nach der 6-monatigen Doppelblindphase zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit des Pflanzenextraktes gegenüber Placebo bezüglich des IPSS, des Q_{\max} und der Lebensqualität, während die Abnahme des Restharns und des Prostatavolumens nur marginal und vergleichbar waren (**Tabelle 8**). Allerdings ist die Wertigkeit der Studie wegen der kleinen Fallzahl (20 Patienten pro Studienarm) limitiert.

1997 wurde eine einjährige randomisierte Doppelblindstudie publiziert [340]. Ausgewertet wurden von insgesamt 543 Patienten mit BPH (Stadien I bis II nach Alken) 245 Patienten, die das Kombinationspräparat (PRO 160/120, Prostagutt® forte, 2 Kapseln tgl.) erhielten und mit 244 Patienten verglichen wurden, die eine Kapsel (5 mg) Finasterid täglich erhielten. Die Verbesserung des IPSS war in den beiden Studienarmen vergleichbar, ebenso die erfassten Begleitparameter Lebensqualität, Q_{\max} und Restharn. Aus den Studienergebnissen wurde auf eine therapeutische Äquivalenz der beiden Präparate geschlossen. Während der PSA-Wert in der Finasteridgruppe signifikant abfiel, blieb der Wert in der Phytotherapiegruppe konstant. Erstaunlicherweise blieb auch das Prostatavolumen in beiden Patientengruppen konstant, was für die Finasteridgruppe ungewöhnlich erscheint. Leider hatte diese Studie keine Placebogruppe.

Im Jahr 2005 wurde ebenfalls mit dem Kombinationspräparat PRO 160/120, Prostagutt® forte (2x1 Kapsel tgl.) eine weitere randomisierte Placebo-kontrollierte 6-Monatsstudie mit insgesamt 253 BPS-Patienten publiziert [224]. Wie in der Studie von Metzker [261] wurde an die

doppelblinde Phase von 6 Monaten auch in dieser Studie eine zweite Phase angeschlossen, in der alle Patienten das Phytopräparat erhielten. Am Ende der doppelblinden Phase (nach 6 Monaten) zeigte sich ein statistisch signifikant größerer Abfall des IPSS in der Phytotherapie-Gruppe (-6 Punkte) als in der Placebogruppe (-4 Punkte, $p=0,003$). Die Q_{\max} -Verbesserung war in beiden Gruppen gleich und betrug weniger als 2 ml/s (**Tabelle 8**).

In dem umfassenden Review von Chrubasic [73] wird u.a. darauf hingewiesen, dass die Größe und Bedeutung des Effektes von Brennnesselwurzelextrakten beim BPS in weiteren Studien beurteilt werden sollte, bevor Brennnesselextrakte in Leitlinien zur Behandlung des BPS akzeptiert werden können.

Ergebnisse von randomisierten Studien mit phytotherapeutischen Präparaten bei einer Beobachtungszeit von ≥ 24 Wochen sind in **Tabelle 8** aufgeführt.

Veränderung der BOO durch Phytotherapie

Die Veränderung der BOO durch verschiedene Phytotherapie-Präparate wurde in 4 Studien (1 RCT) mit 141 (13 - 46) eingeschlossenen Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 3,9 (1,2 - 6) Monaten untersucht [15, 139, 189, 387]. Die zu vernachlässigende Reduktion des $P_{\det q_{\max}}$ betrug -1,3 (-10,2 bis 11) cmH_2O (-1,6%), der Anstieg des Q_{\max} ebenfalls nur 0,35 (-0,7 - 0,9) ml/s (3,2%).

Tabelle 8: Ergebnisse randomisierter Studien zu Phytotherapeutika mit einer Beobachtungszeit von ≥ 24 Wochen

Autor [Literatur]	Studienname (Präparat, Dosis in mg/tgl)	(n)	Studien- dauer (Wochen)	IPSS		Verän- derung	Qmax (ml/s)		Veränderung (ml/s)	LoE Evidenz – Level nach SIGN
				Baseline	Ende		Baseline	Ende		
Berges 1995 [44]	Phytosterol,(β -Sitosterin) (Harzol® 60 mg)	100	24	14,9	7,5	-7,4 ¹	9,9	15,2	+5,3 ¹	1+
	Placebo	100	24	15,1	12,8	-2,1	10,2	11,4	+1,2	
Klippel 1997 [206]	Phytosterol (β -Sitosterin) (Azuprostat® 130 mg)	88	24	16,0	7,8	-8,2 ¹	10,6	19,4	+8,9 ¹	1-
	Placebo	89	24	14,9	12,1	-2,8	11,3	15,7	+4,4	
Carraro 1996 [60]	Sabal-Extrakt ⁵ (Permixon® 320 mg)	553	24	15,7	9,9	-6, ²	10,6	13,3	+2,1 ²	1-
	Finasterid 5 mg	545	24	15,7	9,5	-6,6	10,8	14,0	+2,8	
Buck 1990 [55]	Roggenpollen (Cernilton® 2 Kapseln)	30	24	kein validierter Fragebogen		-69% ¹	10,3	10,5	+0,2	1-
	Placebo	30	24			-30%	11,8	12,1	+0,3	
Metzker 1996 [261]	Sabal-Urtica Extrakt (Prostagutt®forte, 2x160/120 mg)	20	48	18,6	9,8	-8,8 ¹	14,5	18,0	+3,3 ¹	1-
	Placebo	20	48	19,0	13,3	-5,7	15,1	17,5	+0,6	
Sökeland 1997 [340]	Sabal-Urtica-Extrakt (Prostagutt®forte,2x160/120mg)	258	48	11,3	6,5	-4,8 ²	12,4	14,6	+2,2 ²	1-
	Finasterid	255	48	11,8	6,2	-5,6	12,8	15,4	+2,6	
Bach 2000 [25]	Kürbissamenextrakt (Prosta Fink®forte, 2x500mg)	233	48	17,6	10,9	-6,7 ¹	10,9		n.a.	1-
	Placebo	243	48	17,7	12,2	-5,5	11,1			
Gerber 2001 [138]	Sabal-Extrakt ³ 2x160 mg	41	24	16,7	12,3	-4,4 ¹	10,7	11,7	+1,0	1-
	Placebo	44	24	15,8	13,6	-2,2	12,9	14,3	+1,4	
Debruyne 2002 [95]	Sabal-Extrakt (Permixon®, 2x160 mg) ⁵	269	48	15,3	10,8	-4,4 ²	10,9	12,7	+1,9 ²	1-
	Tamsulosin, 04mg	273	48	15,4	11,0	-4,4	11,2	13,0	+1,8	
Schneider 2004 [328]	Brennnessel-Extr. (Bazoton®uno,459mg)	114	48	18,7	13,0	-5,7 ¹	11,0	13,8	+3,0	1+
	Placebo	112	48	18,5	13,8	-4,7	10,7	12,3	+2,9	
Safarinejad 2005 [322]	Brennnessel-Extr. ³ 3x120mg	305	24	19,8	11,8	-8,0 ¹	10,7	18,9	+8,2 ¹	1+
	Placebo	315	24	19,2	17,7	-1,5	10,8	14,2	+3,4	
Lopatkin 2005 [225]	Sabal+Brennnessel Extr. (Prostagutt®forte,PRO ⁷ 2x160/120mg)	127	24	17,0	11,0	-6,0 ¹	10,4	12,2	+1,8	1-
	Placebo	126	24	17,0	13,0	-4,0	10,5	12,8	+1,9	
Bent 2006 [37]	Sabal-Extrakt (Sabalselect® ⁴ ,2x160mg)	112	48	15,7	15,0	-0,7	11,4		+0,43	1++
	Placebo	113	48	15,0	14,3	-0,7	11,6		-0,01	
Barry 2011 [34]	Sabal-Extrakt (Prosta Urgenin®Uno, 320-940mg)	182	72	14,4	12,2	-2,2	15,0	14,8	- 0,2	1++
	Placebo	186	72	14,7	11,7	-3,0	14,8	14,0	- 0,8	

¹ signifikanter Unterschied zu Placebo;

² kein signifikanter Unterschied zwischen Phytopräparat u. Finasterid bzw. Tamsulosin;

³ Präparatenamen nicht erwähnt;

⁴ US-amerikanischer Sabal-Extrakt;

⁵ Permixon®: Sabal-Extrakt – französisches Präparat;

⁶ n.a., nicht angegeben;

⁷ Prostagutt® forte = PRO 160/120: 160 mg Sabal-, 120mg Brennesselwurzelextrakt.

2.1.2. α_1 -Blocker (α_1 -Adrenozeptorantagonisten)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Alle in Deutschland zur Verfügung stehenden α_1 -Blocker sind in adäquater Dosierung gleich effektiv und reduzieren den IPSS im Vergleich zu Placebo um 1 - 4 Punkte. Sie sind daher hinsichtlich ihrer Effektivität austauschbar.	1+	A
2.	Es existieren Hinweise, dass α_1 -Blocker bei Patienten mit BPE (>30 ml) langfristig weniger effektiv sind.	2++	B
3.	Signifikante Reduktionen des IPSS treten bereits 1 Woche nach Therapiebeginn ein.	2++	B
4.	α_1 -Blocker haben keinen Einfluss auf die Prostatagröße.	1+	A
	α_1 -Blocker haben einen geringen Einfluss auf die BOO.	2++	B
5.	α_1 -Blocker können langfristig (>1 Jahr) akute Harnverhaltungen oder die Notwendigkeit einer Prostataoperation nicht verhindern.	2++	B
6.	Die Nebenwirkungsprofile der einzelnen α_1 -Blocker sind unterschiedlich.	1+	A

Statements

Die Therapie mit α_1 -Blocker führt bei BPS-Patienten zur raschen Symptomreduktion und zur Hemmung der symptomatischen Progression.

Die langfristigen Effekte der α_1 -Blocker sind abhängig vom Prostatavolumen bei Therapiebeginn. Mit zunehmendem Prostatavolumen reduziert sich die Langzeiteffizienz.

Hintergrundinformationen

α_1 -Adrenozeptorantagonisten (α_1 -Blocker) sind in Deutschland die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Behandlung von LUTS bei Männern mit BPS [77]. Es stehen die folgenden α_1 -Blocker als Tablette zur Behandlung von Symptomen bei BPS in verschiedenen Dosierungen und/oder galenischen Zubereitungen zur Verfügung: Alfuzosin, Doxazosin, Si-

lodosin, Tamsulosin und Terazosin (**Tabelle 9**). Die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen α_1 -Blocker beziehen sich auf die Originalsubstanzen. α_1 -Blocker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Selektivität auf die unterschiedlichen Subtypen von α_1 -Rezeptoren (α_{1A} -, α_{1B} - und α_{1D} -Adrenozeptoren) und ihren pharmakokinetischen Eigenschaften [265]. Diese Unterschiede haben Auswirkungen auf die Einnahmefrequenz und Verträglichkeitsprofile der einzelnen Substanzen, die bei der Rezeptur zu berücksichtigen sind.

Wirkprinzip

Es existieren im menschlichen Körper drei Subtypen von α_1 -Adrenozeptoren, die in unterschiedlicher Dichte auf glatten Muskelzellen exprimiert werden: α_{1A} -, α_{1B} - und α_{1D} -Adrenozeptoren [268]. Während nur Silodosin mit hoher Selektivität nahezu ausschließlich die α_{1A} -Adrenozeptoren und Tamsulosin mit Präferenz die α_{1A} - und geringer auch die α_{1D} -Adrenozeptoren kompetitiv inhibieren, sind alle anderen α_1 -Blocker unspezifisch für Adrenozeptor-Subtypen [67]. Es wird angenommen, dass α_1 -Blocker über die Inhibition des α_{1A} -Adrenozeptor den Tonus von glatten Muskelzellen im unteren Harntrakt (Blasenhals, Prostata, Harnröhre) reduzieren und so zur Verminderung des BOO-Grades führen. Allerdings suggerieren urodynamische Untersuchungen, dass α_1 -Blocker einen nur geringen Einfluss auf den BOO-Grad haben und die symptomatische Verbesserung ohne Veränderung des BOO-Grades eintritt [33, 207]. Andere außerhalb des Blasenhalbes, der Prostata und der Harnröhre vorhandenen α_1 -Adrenozeptoren, insbesondere α_{1A} -Adrenozeptoren im zentralen Nervensystem oder α_{1D} -Adrenozeptoren in der Harnblase, scheinen daher bei der Verminderung von LUTS ebenfalls eine Rolle zu spielen [200, 236].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Charakteristisch für alle α_1 -Blocker ist die Symptomreduktion, gemessen am IPSS-Fragebogen, innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn und die Dosisabhängigkeit von Wirkungen und Nebenwirkungen [266]. Randomisierte, Placebo-kontrollierte und offene Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Jahren sowie Metaanalysen zeigten für alle α_1 -Blocker eine signifikant stärkere Reduktion von LUTS (bezogen auf IPSS oder andere validierte Fragebögen) im Vergleich zu Baseline und Placebo [255]. Die relativen Differenzen zwischen α_1 -Blockern und Placebo betragen hinsichtlich der IPSS-Reduktion in den einzelnen Studien 1 - 4 Punkte [67, 255]. Die prozentualen Verbesserungen bei Patienten mit milder, moderater oder schwerer Symptomatik sind nahezu identisch (ca. 35 - 40%) [266]. In offenen Studien ohne Placebo Startphase verbesserte sich der IPSS-Wert sogar um bis zu 50% [99, 266]. Vergleichende Untersuchungen zwischen den einzelnen α_1 -Blockern ergaben

keine signifikanten Unterschiede beim IPSS, so dass alle α_1 -Blocker in adäquater Dosierung gleich wirksam sind [99]. Die Prostatagröße bleibt bei der Therapie von α_1 -Blockern unbeeinflusst [253]. α_1 -Blocker haben im Langzeitverlauf nur einen Einfluss auf die Symptomatik, aber keinen Einfluss auf die Prostatagröße, Harnverhalt oder Notwendigkeit einer Prostataoperation. Insofern haben α_1 -Blocker nur einen günstigen Einfluss auf die Hemmung der symptomatischen Progression [253, 314]. Allerdings existieren aus randomisierten Untersuchungen Hinweise, dass unter α_1 -Blockertherapie bei Patienten mit einem Prostatavolumen >30 ml langfristig (4 Jahre) die Symptomlinderung (IPSS-Reduktion) nachlässt [314]. Die Effekte von α_1 -Blockern sind unabhängig vom Lebensalter des Patienten [266]. Es existieren für Silodosin und Tamsulosin aus einer Metaanalyse Hinweise, dass sich unter α_1 -Blockertherapie die Lebensqualität der behandelten Patienten relativ zu Placebo verbessert [255].

Vergleichende Untersuchungen mit α_1 -Blockern und 5 α -Reduktasehemmer ergaben eine geringfügig stärkere Symptomreduktion zugunsten der α_1 -Blocker (um bis zu 2,5 IPSS-Punkte) bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Jahren; allerdings zeigten Untersuchungen mit Patienten mit initial vergrößerter Prostata nach einer Behandlungszeit von 2 - 4 Jahren eine stärkere Symptomreduktion zugunsten der 5 α -Reduktasehemmer [310, 314]. Es existieren einzelne Hinweise darauf, dass es für α_1 -Blocker einen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität im Vergleich zu 5 α -Reduktasehemmern gibt, allerdings sind diese Belege inkonsistent [314, 350]. Im direkten Vergleich von α_1 -Blockern und 5 α -Reduktasehemmern konnten α_1 -Blocker die BPS-Krankheitsprogression i.S. eines akuten Harnverhaltes oder Notwendigkeit einer Prostataoperation nicht verhindern [253, 314]. Für den Zielparameter „Risiko eines akuten Harnverhalts“ zeigen die 4-Jahresdaten der CombAT-Studie einen deutlichen Vorteil von Dutasterid gegenüber Tamsulosin; nach vier Jahren betrug in dieser Studie das Risiko eines akuten Harnverhalts in der Tamsulosin-Gruppe 6,8% (95%-KI 5,5 bis 8,0) gegenüber einem entsprechenden Risiko in der Dutasterid-Gruppe von 2,7% (95%-KI 1,9 bis 3,5) [314, 335].

Einzelne Studien haben den Nutzen von Terazosin mit Sägezahnpalmenextrakten (*Serenoa repens*) oder der Transurethralen Mikrowellenthermotherapie (TUMT) untersucht [255]. Während sich im Vergleich zu Sägezahnpalmenextrakten keine Unterschiede bei der Verbesserung der Symptomatik ergaben, zeigte sich beim Vergleich mit der TUMT ein signifikanter Vorteil des instrumentellen Verfahrens nach 6 Monaten.

Einfluss auf objektive Parameter

Charakteristisch für alle α_1 -Blocker ist die Verbesserung der Harnstrahlstärke, gemessen am maximalen Harnstrahl bei der freien Uroflowmetrie. In den verschiedenen Studien nahm die maximale Harnflussrate im Wenigsten um 1,4 ml/s bis höchstens 3,7 ml/s zu [67, 182]. Ein Wirkungseintritt zeigt sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen nach Therapiebeginn. Die Harnstrahlverbesserung ist dosisabhängig [266]. Zur Wirkung der α_1 -Blocker auf die Veränderung der BOO wurden insgesamt 15 Studien (6 RCT's) mit Alfuzosin 7,5 und 10 mg (2 Studien), Doxazosin 4 mg (4 Studien), Tamsulosin 0,2 und 0,4 mg (3 Studien), Terazosin 5 und 10 mg (4 Studien), Silodosin 2x4 mg (1 Studie) und Naftopidil 25-75 mg (2 Studien, in D nicht zugelassen) bei insgesamt 536 (13-53) Patienten über durchschnittlich 6,7 (1-24) Monate untersucht [4, 23, 65, 90, 136, 137, 245, 289, 296, 307, 337, 383, 384, 386, 387]. Es war eine Reduktion des PdetQmax im Mittel um -12,9 (-38 - 12,9) cmH₂O (16,3%) und ein Anstieg des Uroflow um 2,6 (0,3 - 5,3) ml/s (26,5%) festzustellen. Der Einfluss der α_1 -Blocker auf die BOO ist damit generell gering.

Zum Vergleich der verschiedenen Substanzen liegen keine Head-to-Head Studien vor, so dass sich über Vorteile der einen oder anderen Substanz hinsichtlich der Beeinflussung der BOO keine belastbaren Aussagen machen lassen.

Die Prostatagröße bleibt während der Therapie mit α_1 -Blockern unbeeinflusst [253]. Die Rate erfolgreicher Katheterauslassversuche („trial without catheter“) nach Harnverhalt war mit den untersuchten α_1 -Blockern Alfuzosin oder Tamsulosin signifikant höher als bei Placebo [10, 254, 364]. Allerdings wurden nur wenige Patienten in diese Untersuchungen eingeschlossen, so dass es methodologische Unsicherheiten bei der Beurteilung erfolgreicher Katheterauslassversuche bei α_1 -Blockern gibt.

Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen von α_1 -Blockern sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Diarrhoe, Schwellung der Nasenschleimhaut, grippale Symptome, hypotone Dysregulation und Synkopen [255]. Ein erhöhtes Risiko für Schwindel, hypotone Dysregulation oder Synkopen wurde insbesondere für Doxazosin und Terazosin beobachtet (relatives Risiko 3,71 bis 5,53), nicht aber für Silodosin oder Tamsulosin [255]. Wirkungen auf den Blutdruck sind bei Hypertonikern ausgeprägter als bei Normotonikern [264, 266]. Studien zeigten, dass α_1 -Blocker, die ursprünglich bei der Hypertoniebehandlung eingesetzt wurden (Doxazosin, Terazosin), eine geringere Verträglichkeit aufweisen als jene, die primär für die BPS-Behandlung entwickelt wurden (Alfuzosin, Silodosin, Tamsulosin) [89, 122].

Begleitmedikationen mit Diuretika, β -Adrenozeptorantagonisten, ACE-Hemmer oder Calciumkanalantagonisten zur Therapie der arteriellen Hypertonie können in Kombination mit α_1 -

Blockern, insbesondere bei Doxazosin oder Terazosin, zur Verstärkung der kardiovaskulären Nebenwirkungen führen [89]. Beim Patienten mit BPS und α_1 -Blockertherapie ist die gleichzeitige Verabreichung anderer α_1 -Blocker zur Hypertoniebehandlung kontraindiziert [89]. Da α_1 -Blocker nicht mehr zur Monotherapie der arteriellen Hypertonie empfohlen werden, sollte das Vorliegen einer Hypertonie auch kein Kriterium mehr für die Auswahl eines bestimmten α_1 -Blockers zur Therapie des BPS sein [259].

Insbesondere für Silodosin ist eine erhöhte Rate von Ejakulationsstörungen (abnormale Ejakulation mit Reduktion des Ejakulatvolumens) nachgewiesen worden [67, 244]. Im Vergleich von Tamsulosin MR 0,4 mg und Placebo sowie Tamsulosin OCAS 0,4 mg und Placebo ergaben sich nur für die „modified release“ Tablette signifikante Unterschiede bei abnormalen Ejakulationen (3,1% vs. 0,3%), während die Wahrscheinlichkeit von abnormalen Ejakulationen bei der „OCAS“ Tablette nicht signifikant erhöht war (1,9% vs. 0,3%) [64]. Galenische Zubereitungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retard-Formulierungen) zeigen im Vergleich zu solchen mit schneller Freisetzung prinzipiell eine verbesserte Verträglichkeit [259]. Alle o.g. Nebenwirkungen sind aber prinzipiell nach Absetzen des α_1 -Blockers reversibel.

Im Jahr 2005 wurde erstmals beschrieben, dass Tamsulosin während Kataraktoperationen eine besonders mobile und spannungsarme Iris verursacht und dadurch die Augenoperation technisch schwieriger sein kann [63]. Dieses als „intraoperative floppy iris syndrome“ bezeichnete Phänomen scheint aber im Vergleich zu den o.g. Nebenwirkungen irreversibel zu sein [267].

Veränderung der BOO durch α_1 -Blocker

In insgesamt 16 Studien (6 RCT's) wurde bei 536 (13-53) Patienten über durchschnittlich 6,7 (1-24) Monate die Wirkung von α_1 -Blockern untersucht [4, 23, 65, 90, 136, 137, 245, 289, 296, 307, 337, 383, 384, 386, 387]. Es war eine Reduktion des PdetQmax im Mittel um -12,9 (-38-12,9) cmH₂O (16,3%) und ein Anstieg des Uroflow um 2,6 (0,3-5,3) ml/s (26,5%) festzustellen. Der Einfluss der α_1 -Blocker auf die BOO ist damit generell gering.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Eigenschaften der in Deutschland zugelassenen α_1 -Blocker zur Behandlung des BPS (Originalsubstanzen)

Substanz	t_{\max} [Stunden]	$t_{1/2}$ [Stunden]	Empfohlene tägliche Dosierung
Alfuzosin IR	1,5	4 – 6	3-mal 2,5 mg
Alfuzosin ER	3	8	2-mal 5 mg
Alfuzosin XL	9	11	1-mal 10 mg
Doxazosin IR	2 - 3	20	1-mal 2 – 8 mg
Doxazosin GITS	8 – 12	20	1-mal 4 – 8 mg
Silodosin	2,5	11 – 18	1-mal 4 – 8 mg
Tamsulosin MR	6	10 – 13	1-mal 0,4 mg
Tamsulosin OCAS	4 – 6	14 – 15	1-mal 0,4 mg
Terazosin	1 – 2	8 – 14	1-mal 5 – 10 mg

t_{\max} = Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; $t_{1/2}$ = Plasmahalbwertszeit; IR = immediate release, ER = extended release; MR = modified release, GITS = gastro-intestinal therapeutic system, OCAS = oral controlled absorption system

2.1.3. 5 α -Reduktasehemmer (5ARIs)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	5 α -Reduktasehemmer sind bei Patienten mit BPS und einem Prostatavolumen ab 30-40 ml zur Symptomreduktion und Progressionshemmung bei einer geplanten Langzeittherapie (>1 Jahr) geeignet. Eine relevante Symptomreduktion tritt erst nach mehreren Monaten ein.	1+	A
2.	5 α -Reduktasehemmer (nur Daten zu Finasterid) haben einen geringen Einfluss auf die BOO.	2++	B

Statements

5 α -Reduktasehemmer sind bei Patienten mit BPS und einem Prostatavolumen ab 30-40 ml zur Symptomreduktion und Progressionshemmung, d.h. zur Vermeidung eines akuten Harnverhaltes oder einer Operation geeignet. Eine relevante Symptomreduktion tritt erst nach mehreren Monaten ein; die Behandlung wird als Langzeittherapie (>1 Jahr) empfohlen.

Hintergrundinformationen

Als 5 α -Reduktasehemmer sind Dutasterid und Finasterid verfügbar. Sie lassen sich sowohl durch ihre Selektivität für Isoenzyme als auch durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden. Der Effekt von Androgenen in der Prostata wird durch Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt; 5-ARIs wirken über die Inhibition von DHT. Für 5-ARIs liegen die vergleichsweise besten Daten in der Behandlung von LUTS/BPS vor.

Wirkprinzip

DHT wird durch das Steroidenzym 5 α -Reduktase aus Testosteron gebildet. Es gibt zwei Isoformen der 5 α -Reduktase, Typ 1 und Typ 2 [19]. So ist bekannt, dass das Dutasterid durch einen dualen Mechanismus sowohl Typ1 und Typ 2 hemmt, wohingegen Finasterid nur Typ 2 hemmt. Die prinzipielle Wirkung der 5ARIs besteht in einer Apoptoseinduktion von Epithel-

zellen der Prostata, die zu einer Größenreduktion von 18-28% und zu einer Halbierung der Serum-PSA-Werte nach einer Behandlungsdauer von 6-12 Monaten führt [277].

Einfluss auf Symptomatik und objektive Parameter

Langzeitdaten stammen aus zwei Studien mit einer Laufzeit von vier Jahren: aus der sog. „MTOPS“-Studie, bei der die Monotherapie von Finasterid und Doxazosin bzw. deren Kombination gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 4 Jahren verglichen wurde [253], sowie der „COMBAT“-Studie, bei der die Monotherapie von Dutasterid und Tamsulosin mit der Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 4 Jahren verglichen wurde [314]. Die eingeschlossenen Patienten hatten im Vergleich zur MTOPS-Studie signifikant größere Prostata-volumina und höhere PSA-Werte. Dabei reduzierte sich nach 4 Jahren Monotherapie der AUA-SI um 4 Punkte (24%, unter Placebo) bzw. um 5 Punkte (28%) unter Finasterid [253]. Nach vier Jahren Monotherapie mit Tamsulosin zeigte sich bei 229/1611 Patienten (14%) eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 4 Punkte im IPSS, während dies unter Dutasterid bei 212/1623 Patienten (13%) zu beobachten war [314].

In den Kombinationsstudien wurde eine Verbesserung des maximalen Harnstrahles Q_{max} um 1,4 ml/s (Placebo) bzw. 2,2 ml/s (unter Finasterid) und um 0,7 ml/s (unter Tamsulosin) bzw. 2,0 ml/s (Dutasterid) nach 4 Jahren gezeigt [253, 314]. Ein Effekt auf die Restharmenge ist unbekannt. Das Risiko, einen Harnverhalt zu erleiden, wurde nach vier Jahren signifikant von 2,4% (18/737 Patienten unter Placebo) auf 0,8% (6/768 Patienten unter Finasterid) gesenkt [253], bzw. von 5,1% (82/1611 Patienten) unter Tamsulosin auf 2,3% (37/1623 Patienten) unter Dutasterid gesenkt [314].

Im Hinblick auf eine Verbesserung der BOO liegen nur wenige Daten mit niedriger Evidenz vor. Die Veränderung der BOO durch 5α -Reduktasehemmer wurde ausschließlich bei Finasterid untersucht, wobei nur die Ergebnisse in 4 Studien [5, 91, 307, 327] plausibel und vergleichbar sind. In diesen 4 Studien wurde der Einfluss von Finasterid auf die BOO bei insgesamt 187 (16-69) Patienten nach durchschnittlich 17,3 (9-24) Monaten untersucht. Die Reduktion des PdetQmax betrug -5,5 cmH₂O (-7,1%), der Anstieg des Uroflow war mit 1,25 ml/s (13,8%) dementsprechend gering. Wie bei einem 5α -Reduktasehemmer zu erwarten ist, nimmt die Wirkung mit zunehmender Therapiedauer und Prostata-volumen >40cm³ auf die BOO zu [327], bleibt jedoch vergleichsweise gering.

Im direkten Vergleich beider Substanzen (EPICS-Studie) zeigt sich, dass sich die Effekte beider Substanzen nach 12 Monaten in Hinblick auf das Prostata-volumen, den maximalen Harnstrahl und die Symptomatik nicht signifikant unterscheiden [284]. Ein Vorteil des dualen Wirkprinzips innerhalb eines Studienzeitraumes von 12 Monaten ist damit nicht belegt.

Für Finasterid konnte ein signifikant geringerer Blutverlust bei operativen Eingriffen zur Therapie des BPS im Vergleich zu Placebo festgestellt werden [391]. Ein Klasseneffekt ist wahrscheinlich. Der Erfolg stellt sich nach 4-wöchiger Therapie ein.

Durch Anwendung von Finasterid wurde das Prostatakarzinomrisiko insgesamt gesenkt (PCPT-Studie) [362]. Allerdings wurde auch nach Behandlung mit Finasterid das Auftreten von höhergradigen Prostata-Karzinomen (Gleason 7-10) beschrieben. Ähnliche Ergebnisse wurden in der REDUCE-Studie für Dutasterid gezeigt. Hier wurde über einen Zeitraum von vier Jahren der Effekt von Dutasterid 0,5 mg auf die Entstehung eines Prostata-Karzinoms verglichen. Dabei zeigte sich insgesamt eine Reduktion in der Inzidenz von Prostatakarzinomen, allerdings auch hier ein häufigeres Auftreten von aggressiveren (Gleason 8-10) Tumoren [20]. Insgesamt gibt es keine Belege dafür, dass das reduzierte Risiko einer Prostatakarzinomdiagnose mit einer Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität oder der Gesamtmortalität verbunden ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von aggressiveren Prostata-Karzinomen und dem Einsatz von 5-ARI's ist nicht gesichert. Über diese Ergebnisse sollte der Patient aufgeklärt werden. Die genannten Beobachtungen schränken die Indikationsstellung für 5-ARIs bei der Behandlung von Patienten mit BPS nicht ein.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von 5ARIs sind signifikant stärker ausgeprägt als unter Placebo und umfassen Ejakulationsstörungen 2,4% vs. 0,7%, Libidoverlust (4,6% vs. 2,6%), erektile Dysfunktion (7,1% vs. 3,8%,) und Gynäkomastie (1,6% vs. 0,5%) [255, 350] Die Nebenwirkungen ließen über die Studiendauer hinweg nach.

Veränderung der BOO durch 5 α -Reduktasehemmer

Die Veränderung der BOO durch 5 α -Reduktasehemmer wurde ausschließlich bei Finasterid untersucht, wobei nur die Ergebnisse in 4 Studien [3, 90, 307, 327] plausibel und vergleichbar sind. In diesen 4 Studien wurde der Einfluss von Finasterid auf die BOO bei insgesamt 187 (16-69) Patienten nach durchschnittlich 17,3 (9-24) Monaten untersucht. Die Reduktion des PdetQmax betrug -5,5 cmH₂O (-7,1%), der Anstieg des Uroflow war mit 1,25 ml/s (13,8%) dementsprechend gering. Wie bei einem 5 α -Reduktasehemmer zu erwarten ist, nimmt die Wirkung mit zunehmender Therapiedauer und Prostatavolumen >40cm³ auf die BOO zu [327], bleibt jedoch vergleichsweise gering.

2.1.4. Muskarinrezeptorantagonisten (Antimuskarinika)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Muskarinrezeptorantagonisten vermindern in 12-wöchigen Untersuchungen statistisch signifikant Blasenspeichersymptome (imperativer Harndrang, Pollakisurie, Dranginkontinenz).	1++	A
2.	Es wurde bisher nicht nachgewiesen, dass sich die IPSS-Gesamtsumme, die Anzahl nächtlicher Miktionen (Nykturie) und die Lebensqualität der Patienten mit Muskarinrezeptorantagonisten signifikant ändern.	1++	A
3.	Das Prostatavolumen, der maximale Harnstrahl und die Restharmenge bleiben während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten auf Placeboniveau.	1++	A
4.	Muskarinrezeptorantagonisten haben keinen Einfluss auf die BOO.	2++	B
5.	Es wurde keine erhöhte Frequenz von Harnverhalten während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten bei Patienten mit BPS belegt.	1++	A
6.	Mundtrockenheit tritt im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten signifikant häufiger auf, während alle anderen Muskarinrezeptorantagonisten-assoziierten Nebenwirkungen nicht höher waren als bei Placebo.	1++	A

Statements

Alle bisherigen Angaben und Studienergebnisse beziehen sich auf eine maximale Therapiedauer von 3 Monaten. Muskarinrezeptorantagonisten können zur Therapie des imperativen Harndranges, der Dranginkontinenz und der gesteigerten Miktionsfrequenz (OAB-Symptomatik) bei Männern ohne BOO eingesetzt werden. Muskarinrezeptorantagonisten für andere Symptome des BPS und bei Männern mit BOO können als Monotherapie zurzeit nicht empfohlen werden.

Hintergrundinformationen

Muskarinrezeptorantagonisten werden synonym auch als m-Cholinozeptor-Antagonisten oder Antimuskarinika bezeichnet. Die Begrifflichkeit Anticholinergica sollte wegen fehlender Spezifität auf muskarinische Rezeptoren vermieden werden. Sie sind in Deutschland primär zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase zugelassen (ÜAB bzw. OAB = overactive bladder; Symptomkomplex bestehend aus imperativem Harndrang, gehäufte Miktion am Tag und während der Nacht, ggf. in Kombination mit Dranginkontinenz ohne Nachweis einer zugrundeliegenden Pathologie). Bei Patienten mit BPS bestehen neben Blasenentleerungssymptomen („obstruktive Symptome“) auch häufig Blasenspeichersymptome („irritative Symptome“), weshalb in den vergangenen 15 Jahren Untersuchungen auch zum Einsatz der Muskarinrezeptorantagonisten bei symptomatischen Patienten mit BPS durchgeführt wurden [68].

In Deutschland stehen die folgenden Muskarinrezeptorantagonisten als Tablette zur Behandlung von ÜAB- bzw. Blasenspeichersymptomen in verschiedenen Dosierungen und/oder galenischen Zubereitungen zur Verfügung: Darifenacin, Fesoterodin*, Oxybutynin*, Propiverin*, Solifenacin*, Tolterodin* und Trospium (**Tabelle 10**; *Studien bei Patienten mit BPS). Die überwiegende Evidenz zum Zeitpunkt der Literaturanalyse bis August 2012 stammt jedoch aus Studien mit Tolterodin oder Fesoterodin. Die verwendeten Dosierungen entsprechen denen bei der Therapie der überaktiven Blase. Daten zu Muskarinrezeptorantagonisten, die nicht in Deutschland zugelassen sind (z.B. Naftopidil), wurden bei der Evidenzbewertung nicht berücksichtigt.

Wirkprinzip

Insgesamt wurden 5 verschiedene Muskarinrezeptor-Subtypen im menschlichen Körper identifiziert (M1R-M5R), die in unterschiedlicher Verteilung und Konzentration in verschiedenen Organen vorliegen. In der humanen Harnblase wurden überwiegend M₂- und M₃-Rezeptoren nachgewiesen [70, 247]. Insbesondere der M₃-Rezeptor scheint dominante funktionelle Bedeutung für die Detrusorkontraktion zu haben [247]. Aber auch das Sensorium (Urothel und Afferenzen) der Blase zeigt muskarinische Rezeptoren. Das Urothel weist alle muskarinischen Rezeptorsubtypen (M1R-M5R) auf [54], von blasenspezifischen Afferenzen werden M2R-M4R exprimiert [276]. Die pharmakologische Inhibition der muskarinischen Rezeptoren, insbesondere M3R, auf Detrusorzellen kann zu einer Reduktion spontaner, unkoordinierter ‚Micromotions‘ (lokale Detrusorkontraktionen) beitragen [50, 103] und somit das ‚afferente Hintergrundrauschen‘ (*afferent noise*) [18] vermindern. Ferner wirken Antimuska-

rinika am afferenten Schenkel des Miktionsreflexes und können so die Blasensensorik beeinflussen.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Studien zur Beurteilung der Effektivität von Muskarinrezeptorantagonisten bei LUTS wurden bei Männern mit relevant vorhandenen Blasenspeichersymptomen, aber ohne BOO mehrheitlich als 12-wöchige Untersuchungen durchgeführt [193]. Nur eine offene Studie hatte eine Beobachtungszeit von 25 Wochen [196]. Es konnten signifikante Reduktionen bei der Dranginkontinenz, Miktionsfrequenz pro 24 Stunden und Miktionen mit starkem Harndrang nach 12 Wochen belegt werden [193, 283]. Die Anzahl der nächtlichen Miktionen (Nykturie) und der IPSS Gesamtwert wurden zwar numerisch reduziert, erreichten aber mehrheitlich keine statistische Signifikanz gegen Placebo [283]. Eine *post hoc* Analyse konnte zeigen, dass insbesondere Patienten von einer antimuskarinergen Therapie profitieren, die niedrige PSA-Werte (als Surrogatparameter für geringe Prostatagröße) zu Therapiebeginn hatten [312].

Muskarinrezeptorantagonisten haben in den analysierten Studien bis 2012 keine ausreichenden Belege für eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu placebo-behandelten Patienten zeigen können [193, 283]. Es existieren keine Informationen zur Veränderung von Symptomatik und Lebensqualität in der Langzeitbehandlung (>25 Wochen).

Einfluss auf objektive Parameter

Der Q_{\max} oder die Prostatagröße ändern sich während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten gegenüber Placebo nicht signifikant [2, 194, 283]. Allerdings kommt es während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten zur signifikanten Zunahme des Miktionsvolumens [283]. Während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten kann es zur Veränderung der mittleren Restharmenge kommen (-22ml [196] bis +22 ml [167]), die aber nur in wenigen Untersuchungen im Vergleich zu Placebo signifikant war [193, 283]. Der BOO-Grad ändert sich während der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zu Placebo nicht signifikant [2]. In dieser RCT gegen Placebo wurde die Wirkung des Antimuskarinikums Tolterodin 2x2 mg auf die BOO bei 132 Patienten über 3 Monate untersucht. Es wurde eine minimale Reduktion des PdetQmax um -8 cmH₂O (-11,7%) und keinerlei Anstieg des Uroflow festgestellt. Weitere urodynamische Effekte von Muskarinrezeptorantagonisten (Tolterodin) waren eine signifikant höhere Blasenkapazität beim Auftreten von unwillkürlichen Detrusorkontraktionen, höhere maximale Blasenkapazität und verminderter Blasenkontraktilitätsindex [2]. Es liegen keine Studien zur Beurteilung ob-

jektiver Parameter bei der Langzeitbehandlung oder zur Beurteilung der BPS-Progression mit Muskarinrezeptorantagonisten vor.

Nebenwirkungen

Antimuskarinerge Nebenwirkungen sind u.a. Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Schwindel, Ermüdung, Somnolenz, Kopfschmerz, Ejakulationsversagen, „verstopfte“ Nase und Harnverhalt [283]. Nur die Mundtrockenheit trat im Vergleich zu Placebo bei 12-wöchigen Untersuchungen statistisch signifikant häufiger auf, während die Frequenz der anderen Nebenwirkungen auf Placeboniveau lag [283]. Auch die Anzahl von Studienabbruchern und die Abbruchraten durch antimuskarinerge Nebenwirkungen waren bei Patienten mit Muskarinrezeptorantagonisten statistisch nicht höher als bei Placebo (ca. 3 - 10%) [194]. Ein Harnverhalt tritt bei Patienten mit Muskarinrezeptorantagonisten nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 1,8% auf und liegt nicht höher als mit Placebo [283]. Selbst bei Männern mit mäßiger Blasenauflassobstruktion konnte nach 12-wöchiger Behandlung keine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Harnverhaltes nachgewiesen werden [2]; Q_{max} und $PdetQ_{max}$ blieben im zeitlichen Verlauf stabil. Allerdings wurden in alle Studien mit Muskarinrezeptorantagonisten auch nur Patienten aufgenommen, die zu Studienbeginn eine maximale Restharnmenge von bis zu 250 ml (mehrheitlich 150 - 200 ml) hatten. Somit sind auch nur Aussagen zur Restharnbildung und zum Harnverhalt in diesem speziellen Patientenkollektiv zutreffend. Andere antimuskarinerge Nebenwirkungen sind Obstipation, Tachykardie, akutes Engwinkelglaukom und kognitive Funktionsstörungen. Die Häufigkeit der Obstipation ist abhängig vom verwendeten Antimuskarinikum und ist am höchsten für Darifenacin [1]. Prinzipiell besteht keine Kontraindikation für die Verwendung eines Antimuskarinikums bei Patienten mit Glaukom, solange das Engwinkelglaukom augenärztlich behandelt und kontrolliert wird. Kognitive Funktionsstörungen sind insgesamt selten und sind v.a. bei Oxybutynin nachgewiesen worden [17, 198].

Veränderung der BOO durch Muskarinrezeptorantagonisten

In nur einem RCT gegen Placebo wurde die Wirkung des Antimuskarinikums Tolterodin 2x2 mg auf die BOO bei 132 Patienten über 3 Monate untersucht [2]. Es wurde eine minimale Reduktion des $PdetQ_{max}$ um -8 cmH₂O (-11,7%) und keinerlei Anstieg des Uroflow festgestellt.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Eigenschaften der in Deutschland zugelassenen Muskarinrezeptor-antagonisten (Originalsubstanzen) zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase (männlichen Blasensymptomen)

Substanz	t_{max} [Stunden]	t_{1/2} [Stunden]	Empfohlene tägliche Dosierung
Darifenacin	7	12	1-mal 7,5-15 mg
Fesoterodin	5	7	1-mal 4-8 mg
Oxybutynin IR	0,5 - 1	2 - 4	3-4-mal 2,5-5 mg
Oxybutynin ER	5	16	2-3-mal 5 mg
Propiverin	2,5	13	2-3-mal 15 mg
Propiverin ER	10	20	1-mal 30 mg
Solifenacin	3 - 8	45 - 68	1-mal 5-10 mg
Tolterodin IR	1 - 3	2 -10	2-mal x 1-2 mg
Tolterodin ER	4	6 - 10	1-mal 4 mg
Tropium IR	5	18	3-mal 10-15 mg 2-mal 10-20 mg
Tropium ER	5	36	1-mal 60 mg

t_{max} = Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; t_{1/2} = Plasmahalbwertszeit; IR = immediate release; ER = extended release

2.1.5. Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	PDE5-Inhibitoren verbessern die Symptomatik bei Männern mit moderaten und schweren Symptomen des unteren Harntraktes mit oder ohne erektile Dysfunktion.	1-	A
2.	Für Tadalafil 5 mg/Tag gibt es in einer Studie Hinweise, dass nicht nur eine Verbesserung der subjektiven Parameter (IPSS), sondern auch der objektiven Parameter (Q_{max}) eintreten.	1-	A
3.	PDE5-Inhibitoren (nur Daten für Tadalafil) haben keinen Einfluss auf die BOO.	2++	B

Hintergrund / Wirkprinzip

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Neurotransmitter, welcher mit Hilfe der NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin in verschiedenen Geweben synthetisiert wird. Ist NO in ausreichender Menge synthetisiert, diffundiert es nach intrazellulär und stimuliert die Synthese von cyclischen Guanosin-Monophosphaten (cGMP). cGMP aktiviert Proteinkinasen, Ionenkanäle und cGMP-gebundene Phosphodiesterasen (PDEs) mit der Folge einer Relaxation von glatten Muskelzellen, z.B. im Bereich des unteren Harntraktes [201]. Die Effekte der cGMP werden durch PDEs gehemmt. Durch die Inhibierung der PDEs mit Hilfe von PDE-Inhibitoren kann die intrazelluläre Konzentration des cGMP erhöht und dessen Aktivität gesteigert werden. Dies führt zu einer vermehrten Relaxation von glatten Muskelzellen. In Europa sind mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil drei verschiedene PDE5-Inhibitoren zur Therapie der Erektile Dysfunktion (ED) zugelassen; Sildenafil ist außerdem zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen.

Einfluss auf Symptomatik und objektive Parameter

Für alle drei Präparate zeigte sich in placebo-kontrollierten Studien eine Verbesserung der Symptomatik um 17 - 35% im IPSS nach einer Studiendauer von 8 - 12 Wochen, d.h. eine Verbesserung um 6,32 Punkte (Sildenafil) vs. 1,92 Punkte (Placebo) [257], 5,2 Punkte (Tadalafil) vs. 2,3 Punkte (Placebo) [313] bzw. um 5,8 Punkte (Vardenafil) vs. 3,6 Punkte

(Placebo) [346]. Urodynamisch messbare Auswirkungen wurden bei Tadalafil 20 mg untersucht, aber nicht nachgewiesen [101]. Die Reduktion des PdetQmax betrug -2,1 cmH₂O (-3,7%) und die Veränderung des Qmax -0,1 ml/s (-0,6%). Für die anderen Substanzen liegen keine Untersuchungen darüber vor. Ein Effekt auf das Prostata-Volumen wurde nicht beschrieben. Der Q_{max} verbesserte sich um 0,32 - 3,2 ml/s, während der Effekt auf den Restharn sehr heterogen, aber nie signifikant zu sein scheint (-14 ml bis +12 ml nach Therapie) [191, 255, 293, 313, 346]. Ein Effekt auf das Progressionsrisiko ist nicht zu beurteilen, da die Studien von zu kurzer Dauer waren, um diese Fragestellung beantworten zu können.

Eine von Gacci et al. durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass durch die Gabe von PDE5-Inhibitoren eine signifikante Verbesserung der Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) wie auch der ED bei Männern mit BPH erzielt werden kann [131].

Die bei weitem beste Evidenz basierend auf einer Reihe von Placebo-kontrollierten Studien und einer offenen 12-Monatsstudie für Patienten mit BPS liegt für Tadalafil 5 mg/Tag vor [255, 293]. Auf Grund der langen Halbwertszeit von 17,5 Stunden eignet sich dieses Präparat als einziges für die einmal tägliche Einnahme. Kürzlich wurde für Tadalafil 5 mg/Tag die Zulassung für die Behandlung von Männern mit LUTS/BPS sowie von LUTS/BPS und ED (sogenannte komorbide Patienten) erteilt. Oelke et al. konnten zeigen, dass Tadalafil wie auch Tamsulosin im Vergleich zu Placebo nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung des IPSS (-2,1 Punkte vs. Placebo) sondern auch des Q_{max} (2,4 ml/s vs. Placebo) führte [293].

Insgesamt fehlen in dieser Indikation weitgehend die Langzeitergebnisse, so dass bezüglich Effektes auf das Prostatavolumen oder den natürlichen Verlauf der Erkrankung keine Aussage getroffen werden kann.

Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit PDE5-Inhibitoren kam es zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für Kopfschmerzen (1,7 - 13%), des Risikos für Dyspepsie (0,9 - 7,4%) und des Risikos für Hitzewallungen (1,2 - 6,5%), allerdings zu keinen signifikanten Unterschieden bzgl. Rhinitis (2,2 - 4,0%), gastro-ösophagealer Reflux (2,4 - 5,9%) und Kreuzschmerzen (1,8 - 5,2%) [131].

Veränderung der BOO durch Phosphodiesterase-Inhibitoren

Die Veränderung der BOO durch PDE-Hemmer ist nur für Tadalafil 20mg in einer RCT an 83 Patienten über 12 Monate untersucht worden [101]. Eine signifikante Reduktion der BOO konnte bei einer Reduktion des PdetQmax von -2,1 cmH₂O (-3,7%) und einer Veränderung des Qmax um -0,1 ml/s (-0,6%) nicht nachgewiesen werden.

2.2. Kombinationstherapie

2.2.1. α_1 -Blocker & 5 α -Reduktasehemmer

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die Kombinationstherapie mit α_1 -Blockern und 5 α -Reduktasehemmern sollte Patienten mit BPS bei moderaten/ausgeprägten Symptomen und erhöhtem Progressionsrisiko (Prostatavolumen >30-40 ml, Q_{\max} <15 ml/s) angeboten werden.	1++	A
2.	Die Kombinationstherapie mit α_1 -Blocker und 5 α -Reduktasehemmern ist nur als langfristiger Therapieansatz (≥ 1 Jahr) zu empfehlen.	1++	A

Statement

Die Kombinationstherapie aus α_1 -Blocker und 5 α -Reduktasehemmer wird als Primärtherapie für Patienten mit moderaten/ausgeprägten Miktionsbeschwerden verbunden mit einem erhöhten Progressionsrisiko empfohlen. Die Abschätzung des Progressionsrisikos erfolgt primär über das Prostatavolumen, wobei der klinisch relevante Grenzwert zwischen 30-40 ml liegt und der Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie mit zunehmendem Prostatavolumen zunimmt. Die Wirkung auf die BOO ist unbekannt, dürfte aber wegen der begrenzten Wirkung der Einzelsubstanzen gleichermassen gering sein, Die Nebenwirkungsrate ist trotz additiver Effekte der Einzelsubstanzen moderat.

Hintergrundinformationen

Der komplementäre Wirkmechanismus beider Substanzen macht diese Kombination attraktiv. Die solideste Datenlage aller Kombinationstherapien liegt auch für diesen Ansatz vor [96, 205, 222, 253, 309]. Die Beurteilung dieser Kombinationstherapien basiert auf fünf großen Studien (VA-Coop BPH Studie, PREDICT, ALFIN, MTOPS, CombAT) wobei bei der Interpretation die Patientenselektion (z.B. Prostatavolumen) und die Studiendauer (6 Monate bis >4 Jahre) berücksichtigt werden muss [96, 205, 222, 253, 309]. Die VA-Coop BPH Studie, PREDICT, ALFIN und MTOPS rekrutierten die Patienten unabhängig vom Prostatavolumen während CombAT als jüngste der fünf Studien - basierend auf dem Wissen

um die Progression der Erkrankung und die Bedeutung des Prostatavolumens - nur Männer mit einem Prostatavolumen >30 ml einschloss [96, 205, 222, 253, 309]. Dies spiegelt sich in den deutlich unterschiedlichen Prostatavolumina zu Studieneintritt wieder, welches in der VA-Coop BPH Studie, PREDICT, ALFIN und MTOPS zu Studieneintritt durchschnittlich 36-38 ml betrug und damit deutlich geringer waren als in CombAT mit 55 ml [96, 205, 222, 253, 309]. Alle anderen Ausgangsparameter wie Alter, AUA-Score/IPSS und Q_{max} waren in den 5 Kombinationsstudien vergleichbar [96, 205, 222, 253, 309]. Dieser Umstand ist bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen.

Wirkprinzip

Diese Kombination nützt die klinischen Vorteile der Einzelsubstanzen (rascher Wirkeintritt der α_1 -Blocker und positiver Effekt der 5α -Reduktasehemmer auf die Krankheitsprogression) und macht deshalb diese Kombination attraktiv.

Einfluss auf Symptomatik

Zur Beurteilung der symptomatischen Verbesserung werden im Folgenden nur die 4 Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Monaten herangezogen [205, 222, 253, 309]. In den drei placebo-kontrollierten Kombinationsstudien (VA-Coop BPH Studie: 12 Monate, PREDICT: 12 Monate, MTOPS: 4,5 Jahre) betrug zu Studienende die durchschnittliche Verbesserung des Symptomenscore unter der Kombinationstherapie 6,2 (39%), 8,5 (49%) und 7,0 (42%) Punkte im AUA/IPSS gegenüber 2,6 (16%), 5,7 (33%) und 4,0 (23%) Punkte unter Placebo. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant [205, 222, 253]. Nach 12 Monaten fand sich aber in diesen drei Studien kein Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der jeweiligen α_1 -Blocker-Monotherapie hinsichtlich der symptomatischen Verbesserung [205, 222, 253]. Ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie war nur in der MTOPS-Studie nach 4 Jahren nachweisbar (1 Punkt im AUA-Symptomenscore) [253]. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der 4-jährigen CombAT-Studie (kein Placeboarm) bereits ab dem 9. Monat ein Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie [309]. Dieser Unterschied zu den drei anderen Kombinationsstudien ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch die unterschiedliche Patientenselektion bedingt. Nach 4 Jahren verbesserte sich in der CombAT-Studie der IPSS unter Tamsulosin um 3,8 Punkte (23%), unter Dutasterid um 5,4 Punkte (32%) und im Kombinationsarm um 6,3 Punkte (38%) [309]. Zusammenfassend bietet die Kombinationstherapie hinsichtlich der Verbesserung der Symptome kurzfristig (<12 Monate)

keinen Vorteil gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie bei Männern mit relativ geringem Progressionsrisiko. Langfristig bietet die Kombinationstherapie Vorteile hinsichtlich der symptomatischen Verbesserung, deren Ausmaß vom Progressionsrisiko beeinflusst wird.

Einfluss auf objektive Parameter

Bezüglich der Verbesserung des Q_{\max} zeigten die zwei Studien mit einem Follow-up von 12 Monaten [205, 222] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und einer α_1 -Blocker-Monotherapie. In der MTOPS-Studie stieg die maximale Harnflussrate nach durchschnittlich 4,5 Jahren um 1,4 ml/s (+13,3%) unter Placebo, um 2,2 ml/s (+21%) unter Finasterid, um 2,5 ml/s (+24%) unter Doxazosin und um 3,7 ml/s (+35%) unter einer Kombinationstherapie [253]. In CombAT stieg der Q_{\max} nach 4 Jahren unter Tamsulosin um 0,7 ml/s (6,5%), unter Dutasterid um 2 ml/s (19%) und unter einer Kombinationstherapie um 2,4 ml/s (22%) [309]. Im Gegensatz zu PREDICT und der VA-Coop BPH Studie bestand in der CombAT-Population (erhöhtes Progressionsrisiko) nach 12 Monaten bereits ein Vorteil von 1,1 ml/s der Kombinationstherapie gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie [309].

In keiner der fünf Studien zur Kombinationstherapie wurde eine urodynamische Untersuchung (Druck-Fluss-Studie) durchgeführt. Deshalb kann zum Effekt der Kombinationstherapie auf die BOO keine Aussage getroffen werden [96, 205, 222, 253, 309]. In 4 RCTs zur Kombinationstherapie fanden sich aussagekräftige Daten zum Effekt auf das Prostatavolumen, die Ergebnisse entsprechen jenen der Monotherapie, d.h. α_1 -Blocker induzieren auch langfristig keine Volumenreduktion im Gegensatz zum 5α -Reduktasehemmer von 20 - 30% (absolut: -7,5 bis -8,6 ml). Eine Kombinationstherapie bringt bezüglich der Volumenreduktion der Prostata keinen Vorteil gegenüber der 5α -Reduktasehemmer-Monotherapie [205, 222, 253, 309].

Die BPS-Progression wurde in MTOPS und CombAT untersucht [253, 314]. Die absolute Reduktion des Progressionsrisikos (kombinierter Endpunkt aus Symptomenverschlechterung, Retention, BPS-Operation, rez. Harnwegsinfekte, Niereninsuffizienz) der Kombinationstherapie gegenüber Placebo betrug in MTOPS 12% [253]. In CombAT betrug die absolute Risikoreduktion (Kombinationstherapie versus α_1 -Blocker) 8,9%. Die absolute Risikoreduktion (Placebo versus Kombination) für einen akuten Harnverhalt betrug in MTOPS 4% und in CombAT (Tamsulosin Monotherapie versus Kombination) 3,5% [309].

Nur die beiden Langzeitstudien (MTOPS, CombAT) enthielten aussagekräftige Daten zur chirurgischen Interventionsrate [253, 314]. In MTOPS betrug die Rate nach 4 Jahren unter Placebo 5%, unter Doxazosin 3%, unter Finasterid 2% und in der Kombinationstherapie 1%

[253]. In der CombAT-Studie lagen die entsprechenden Prozentsätze wie folgt: Tamsulosin: 6.8%, Dutasterid: 2.7% und Kombination: 2.2% [314].

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsraten in allen 5 großen Kombinationsstudien zeigten, dass sich diese aus der jeweiligen Monotherapie summieren [96, 205, 222, 253, 309]. In der CombAT-Studie war die Abbruchrate durch Therapie-bedingten Nebenwirkungen in allen drei Studienarmen vergleichbar und insgesamt niedrig: Kombinationstherapie 6%, Dutasterid 4%, Tamsulosin 4% [309]. In der CombAT-Studie betrug die Rate an erektiler Dysfunktion im Kombinationsarm 9% versus 7% im Dutasteridarm und 5% im Tamsulosinarm, die entsprechenden Prozentsätze für die retrograde Ejakulation/Ejakulationsdysfunktion betrugen 4%, <1% und 1%, jene für verminderte Libido 4%, 3% und 2% [309].

Kontrovers wird die mögliche Häufung von high-grade Prostatakarzinomen unter 5ARIs diskutiert und der Patient sollte über diesen Umstand aufgeklärt werden [20]. Es besteht Konsens, dass diese Information keinen Einfluss auf Indikation, Durchführung und Monitoring der Kombinationstherapie beim BPS-Patienten hat. Regelmäßige PSA-Kontrollen sind angezeigt.

2.2.2. α_1 -Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die Medikamentenkombination mit einem α_1 -Blocker und Muskarinrezeptorantagonist ist signifikant effektiver als die Einzelsubstanzen bei der Reduktion von LUTS (IPSS) und Verbesserung der Lebensqualität.	1++	A
2.	Die Medikamentenkombination wirkt unabhängig vom Prostatavolumen (PSA-Konzentration im Serum als Surrogatparameter).	1+	A
3.	Bei der Medikamentenkombination steigt die Restharnmenge geringfügig, allerdings ist das Risiko für einen (akuten) Harnverhalt und die Notwendigkeit der Blasenkatheterisierung nicht erhöht.	1++	A
4.	Die Medikamentenkombination hat einen geringen Einfluss auf die BOO.	2++	B
5.	Bei der Kombinationstherapie kommt es signifikant häufiger zur Mundtrockenheit als bei Placebo oder α_1 -Blocker-Monotherapie.	1++	A

Statements

Alle bisherigen Angaben und Studienergebnisse beziehen sich auf eine maximale Therapie-dauer von 3 Monaten. Die Kombinationstherapie aus α_1 -Blocker und Muskarinrezeptorantagonisten ist effektiv hinsichtlich der Verbesserung von Blasenspeichersymptomen und diesbezüglich der Monotherapie mit α_1 -Blockern überlegen.

Hintergrundinformationen

Patienten mit BPS berichten häufig über eine Kombination aus Blasenspeicher- und Blasenentleerungssymptomen. Durch die Kombination von Wirkstoffen aus der Medikamentenklasse der α_1 -Blocker und der Muskarinrezeptorantagonisten soll eine additive Wirkung auf die Symptomatik erreicht werden, was, im Vergleich zu den Einzelsubstanzen, zur stärkeren

Effektivität bei der Symptomreduktion führen soll. Der α_1 -Blocker soll dabei insbesondere die Blasenentleerungssymptome und das Antimuskarinikum die Blasenspeichersymptome reduzieren. Die Kombination kann primär oder der Muskarinrezeptorantagonist erst sekundär zum α_1 -Blocker bei persistierenden Blasenspeichersymptomen eingesetzt werden („add-on“).

Wirkprinzip

α_1 -Blocker inhibieren α_1 -Adrenozeptoren und Muskarinrezeptorantagonisten die muskarinischen Rezeptoren. Es bestehen keine Hinweise darauf, dass sich durch die Kombination beider Einzelsubstanzen die pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften des eingesetzten α_1 -Blocker oder Muskarinrezeptorantagonisten ändern, so dass die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration, die Eliminationshalbwertszeit und die Dosierungen der Einzelsubstanzen unverändert Gültigkeit haben (**Tabellen 9 und 10**).

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Es liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen zu dieser Kombinationstherapie vor, die auf Einzelstudien beruhen, in denen die Medikamentenkombination gegen Placebo oder gegen α_1 -Blocker oder Muskarinrezeptorantagonisten-Monotherapie getestet wurde [193, 283]. Die randomisierten Primärstudien zur Medikamentenkombination hatten eine Studiendauer von 4 - 12 Wochen und wurden bei Patienten durchgeführt, die Blasenentleerungssymptome und auch klinisch relevante Blasenspeichersymptome hatten. Studienteilnehmer wiesen nur eine Restharmenge von maximal 200 ml auf. Zum Zeitpunkt der Literaturanalyse lag nur eine Placebo-kontrollierte Studie vor (4-armig: Placebo vs. α_1 -Blocker vs. Muskarinrezeptorantagonisten vs. Kombinationstherapie) [195]. Die restliche Evidenz stützt sich auf Studien mit der Medikamentenkombination vs. α_1 -Blocker-Monotherapie. Es wurde in diesen Studien eine signifikante Verminderung von LUTS (IPSS) und eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (IPSS-QoL) für die Medikamentenkombination dokumentiert [193, 283]. Die Verbesserungen unter der Kombinationstherapie waren unabhängig von der PSA-Konzentration bzw. vom Prostatavolumen zu Baseline [312]. Im Vergleich zu Placebo beträgt für die Kombinationstherapie die mittlere Differenz -1,8 Punkte auf dem IPSS-Symptomfragebogen und -0,4 beim IPSS-Lebensqualitätsindex [283]. Im Vergleich zur α_1 -Blocker-Monotherapie beträgt für die Kombinationstherapie die mittlere Differenz auf dem IPSS-Symptomfragebogen -0,4 und -0,2 auf dem IPSS-Lebensqualitätsindex [283]. Im Vergleich zur Muskarinrezeptorantagonisten-Monotherapie beträgt für die Kombinationstherapie die mittlere Differenz -1,3 auf dem IPSS-Symptomfragebogen und -0,2 auf dem IPSS-Lebensqualitätsindex [283]. Die Einzelsymptome Dranginkontinenzepisoden

pro 24 Stunden, Drangepisoden pro 24 Stunden, Miktionsfrequenz pro 24 Stunden und Nykturieepisoden pro Nacht wurden mit der Medikamentenkombination numerisch stärker beeinflusst als mit den Einzelsubstanzen. Zum Zeitpunkt der Literaturanalyse wurde jedoch die Studienqualität noch als niedrig eingestuft [283].

Einfluss auf objektive Parameter

Der maximale Harnstrahl (Q_{\max}) bei der Uroflowmetrie ist bei der Medikamentenkombination numerisch stärker als mit Muskarinrezeptor-Monotherapie (mittlere Differenz +0,67 ml/s), aber auch stärker als mit α_1 -Blocker-Monotherapie (mittlere Differenz +0,29 ml/s) [283]. In den meisten Einzelstudien wurde eine Erhöhung der Restharmenge mit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo oder α_1 -Blocker-Monotherapie dokumentiert (+6 bis +24 ml), allerdings war diese Resthärnerhöhung nur in zwei Einzelstudien gegen den α_1 -Blocker signifikant [219, 231]. Es existieren keine Hinweise darauf, dass sich das Prostatavolumen während der Kombinationstherapie mit α_1 -Blockern und Muskarinrezeptorantagonisten ändert [312]. Urodynamische Untersuchungen mit der Medikamentenkombination waren zum Zeitpunkt der Literaturanalyse bis August 2012 noch nicht publiziert.

Nebenwirkungen

Die Kombinationstherapie weist nicht nur additive Wirkungen, sondern auch additive Nebenwirkungen auf [195, 283]. In den Studien mit der Medikamentenkombination wurden unerwünschte Wirkungen beschrieben, die bereits für die jeweiligen Einzelsubstanzen bekannt sind. Im Vergleich zur α_1 -Blocker-Monotherapie zeigte sich bei der Kombinationstherapie ein erhöhtes Auftreten von Obstipation, Dyspepsie, Ejakulationsstörungen, Kopfschmerzen, eine verstopfte Nase (alle nicht-signifikant in der Meta-Analyse) und insbesondere Mundtrockenheit (+13,9%; signifikante Differenz) [283]. Allerdings traten Diarrhoe, Schwindel, Erschöpfung und Somnolenz bei der Medikamentenkombination im Vergleich zur α_1 -Blocker-Monotherapie seltener auf; die Unterschiede waren aber bei der Meta-Analyse nicht signifikant [283]. Während der Kombinationstherapie trat ein Harnverhalt in einigen Studien numerisch häufiger auf als mit α_1 -Blocker-Monotherapie (2,7 bis 3,3% vs. 0 bis 0,5%) [231, 324], andere Studien zeigten aber eine identische Inzidenz während der Beobachtungszeit von maximal 12 Wochen. In der einzigen Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich sogar eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen Harnverhalt mit der Medikamentenkombination (0,9% vs. 1,4%) [195]. In der Meta-Analyse des NICE-Institutes wurde kein signifikant erhöhtes Risiko eines Harnverhaltes beschrieben [283].

Es sind bei der Medikamentenkombination aus α_1 -Blocker und Muskarinrezeptorantagonisten keine Risikofaktoren für das Auftreten eines Harnverhaltes identifiziert worden. Langzeitstudien zur Beurteilung des Auftretens eines (akuten) Harnverhaltes und der Notwendigkeit der Blasen katheterisierung liegen nicht vor.

Veränderung der BOO durch α_1 -Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten

Die Wirkung der Kombinationstherapie aus Tamsulosin 0,4 mg und Solifenacin 6 mg (n=67) bzw. 9 mg (n=59) auf die BOO wurde in einer RCT nach jeweils 3 Monaten untersucht [192]. Die Veränderung der BOO war in allen Fällen gering. Bei der Kombination mit Solifenacin 6 mg war eine Reduktion des PdetQmax um -7,3 cmH₂O (-9,9%) und ein Anstieg des Uroflow um 1,7 ml/s (20,7%) festzustellen. Bei der Kombination mit Solifenacin 9 mg betrug die Reduktion des PdetQmax -3,1 cmH₂O (-4,4%), der Anstieg des Uroflow 2,2 ml/s (29,3%).

2.2.3. α_1 -Blocker & Phosphodiesterase-Inhibitoren

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die Kombinationstherapie aus einem PDE5-Inhibitor und α -Blocker lässt einen positiven Effekt auf die Symptomatik annehmen, allerdings ist die Studienlage uneinheitlich.	1-	A

Statements

Studien zur Kombinationstherapie aus PDE5-Inhibitor und α_1 -Blocker zeigen inkonsistente Ergebnisse.

Keine der Kombinationsstudien setzt die einzige derzeit zur BPS/LUTS-Monotherapie zugelassene Tadalafil 5 mg/Tag Dosierung ein. Keine Studie war Placebo-kontrolliert, alle wiesen relevante methodische Mängel auf, alle Studien waren klein (<100 Probanden) und hatten eine kurze Studiendauer (≤ 3 Monate). Der Einfluss der Kombinationstherapie aus PDE5-Inhibitor und α_1 -Blocker auf die BOO ist unbekannt.

Die Datenlage zur Beurteilung der Kombinationstherapie aus einem α_1 -Blocker und PDE5-Inhibitor muss daher kritisch interpretiert werden.

Die Kombinationstherapie aus PDE5-Inhibitor und α_1 -Blocker sollte nicht außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erfolgen.

Hintergrundinformationen

Seit einigen Jahren wird die Effizienz von PDE5-Inhibitoren zur Therapie von BPS/LUTS bzw. von LUTS/ED intensiv untersucht [131]. Der Wirkmechanismus von PDE5-Inhibitoren ist nach wie vor nicht geklärt. Es wird postuliert, dass dieser nicht ausschließlich über eine Relaxation der glatten Muskulatur erfolgt. Aus diesem Grund bietet sich eine Kombination mit einem α_1 -Blocker an. Alle fünf Kombinationsstudien aus PDE5-Inhibitor plus α_1 -Blocker sind relativ klein, haben eine kurze Studiendauer und waren nicht Placebo-kontrolliert. Für die Behandlung von BPS/LUTS mit und ohne begleitende erektile Dysfunktion ist lediglich Tadalafil 5 mg/Tag als Monotherapie zugelassen [36, 132, 191, 223, 369]. Keine der 5 bis dato publizierten Kombinationsstudien setzte diesen PDE5-Inhibitor in der zugelassenen Dosierung (5 mg/Tag) ein [36, 131, 132, 191, 223, 369].

Wirkprinzip

Die Rationale für die Kombination aus PDE5-Inhibitor und α_1 -Blocker ist eine empirische, da der Wirkmechanismus der PDE5-Inhibitoren am unteren Harntrakt nicht geklärt ist. Darüberhinaus existieren keine überzeugenden experimentellen Daten für einen additiven Effekt beider Wirksubstanzen [131].

Einfluss auf die Symptomatik und objektive Parameter

Zur Beurteilung der klinischen Effizienz liegen insgesamt 5 Studien vor, als α_1 -Blocker wurden Tamsulosin (3 Studien) und Alfuzosin (2 Studien), als PDE5-Inhibitor Sildenafil 25 mg/Tag (2 Studien), Tadalafil 20 mg/Tag (2 Studien) und Vardenafil 10 mg/Tag (1 Studie) eingesetzt [36, 131, 132, 191, 223, 369]. In diese 5 Studien wurden insgesamt 216 Patienten inkludiert (Kombinationstherapie: n=107; α_1 -Blocker Monotherapie: n=109), die Studiendauer betrug 8-12 Wochen. Der IPSS verbesserte sich durchschnittlich um 1,8 Punkte (11%) unter der Kombinationstherapie über der α_1 -Blocker-Monotherapie. Die IPSS-Verbesserung der Kombinationstherapie über der Monotherapie lag zwischen 0 (0%) -3,7 (22%). Die Verbesserung des Q_{max} lag um durchschnittlich 1,5 ml/s (0,9 - 2,2 ml/s) über der α_1 -Blocker Monotherapie. Daten zum natürlichen Verlauf und zur Krankheitsprogression (Effekt auf Prostatavolumen, akuter Harnverhalt, Prostataoperation) liegen naturgemäß auf Grund der kurzen Studiendauer (≤ 3 Monate) nicht vor. Der Effekt auf die BOO ist unbekannt.

Der IIEF-Score zeigte unter der Kombinationstherapie erwartungsgemäß einen Anstieg um durchschnittlich 3,6 Punkte (3,1 - 4,1 Punkte) gegenüber der α_1 -Blocker-Monotherapie [36, 131, 132, 191, 223, 369].

Nebenwirkungen

Neue Nebenwirkungen oder eine potenzierende Nebenwirkungsrate im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie wurden nicht beobachtet. Die kleine Fallzahl und die kurze Beobachtungszeit (≤ 3 Monate) aller Studien zur Kombinationstherapie verhindern eine definitive Beurteilung der Nebenwirkungsrate [36, 131, 132, 191, 223, 369].

3. Instrumentelle / operative Verfahren

Einleitung

In der interventionellen Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) stehen vielfältige Verfahren zur Verfügung. Neben den historisch etablierten Verfahren, der transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) und der offenen Adenomenukleation (oAE) wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl minimal-invasiver Verfahren, allen voran die Laserverfahren in die Therapie eingeführt. Die Datenlage zu den unterschiedlichen Methoden der interventionellen Therapie ist heterogen. Insbesondere für neuere Therapieverfahren fehlen oftmals prospektiv-randomisierte Vergleiche mit den anerkannten Standardverfahren. Ein weiteres Manko ist die oftmals schwache Studienqualität, die sich insbesondere in mangelnder statistischer Planung und oberflächlicher Darstellung von wesentlichen Einflussfaktoren wie z.B. der Art der Randomisierung, fehlender Report von Drop-out Raten u.ä. zeigt. Hier gilt es ein besonderes Augenmerk auf die Planung zukünftiger Studien zu richten, um die Qualität der publizierten Daten konsequent zu verbessern.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sich 2010 mit den „nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms“ beschäftigt und die vorhandenen Verfahren auf ihren Nutzen bewertet [135]. Im resultierenden Abschlussbericht des G-BA sind folgende Verfahren als für die Behandlung erforderlich bewertet worden: TUR-P, offene Adenomenukleation, transurethrale Elektrovaporisation (TUEVRP), transurethrale Inzision der Prostata (TUIP), Holmium Laserresektion der Prostata (HoLRP) und die Holmium Laser Enukleation der Prostata (HoLEP). Eine Reihe von Verfahren wurde ausgeschlossen und aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Kassen gestrichen. Hierzu gehören die interstitielle Laserkoagulation (ILK), die Holmium Laser Ablation der Prostata (HoLAP), die Holmium Laser Blasenhalzinzision (HoBNI), die transurethrale Nadelablation (TUNA), die Hybrid-Laser-Therapie, die hoch-intensivierte fokussierte Ultraschalltherapie des BPS (HIFU), die wasserinduzierte Thermoablation (WIT), die Thulium Laser Ablation sowie die transurethrale Äthanolablation der Prostata (TEAP).

Neben diesen Verfahren gibt es eine Reihe von Methoden, welche in der Bewertung des G-BA bis zum 31.12.2016 ausgesetzt sind und bis dahin als Kassenleistung erbracht werden dürfen. Hierzu zählen die Kontaktlaserablation der Prostata (CLAP), die visuelle Laserablation der Prostata (VLAP), die Greenlightlaser Photospektive Vaporisation der Prostata (PVP), die Thulium Laser Resektion und Thulium Laser Enukleation sowie die transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata (TUMT). Bei diesen Verfahren sei bis 2016 eine verbesserte Datenlage zu erwarten, so dass zu diesem Zeitpunkt eine abschließende Beratung erfolgen kann. Der gefasste Beschluss hat direkte Auswirkungen auf die Anwendungsmöglichkeiten

der in dieser Leitlinie bewerteten Therapieverfahren. Im Folgenden werden also die aktuellen Therapieverfahren zur operativen Therapie des BPS anhand der Datenlage dargestellt. Diese Darstellung und Bewertung der Verfahren beruht auf der vorhandenen Datenlage und steht z.T. im Dissens mit dem G-BA Beschluss.

In der vorliegenden Leitlinie werden die Bewertungen aus prospektiv-randomisierte Studien mit einem Follow-up von mindestens 12 Monaten, Meta-Analysen und systematische Reviews zusammengefasst. Publikationen mit niedrigerer Evidenzlage wurden nur dann zugelassen, wenn entweder keine randomisierten Studien vorlagen oder diese Studien zu der bestehenden Datenlage relevante Zusatzinformationen liefern. Auch hier wurde ein Follow-up von mindestens 12 Monaten verlangt. Die Ergebnisse und Evidenztabelle aktueller internationaler Leitlinien, insbesondere aus der AUA- sowie der NICE-Guideline und entsprechenden HTA-Berichten sind in die Beurteilung der Ergebnisse eingeflossen [13, 177, 259, 283]. Die Ergebnisse der berichteten Parameter werden im Folgenden als minimale und maximale Veränderung zum prä-interventionellen Ausgangswert dargestellt, die Daten sind hierfür aus den Originalarbeiten extrahiert worden. Entsprechend werden im nachfolgenden Text, diejenigen Originalarbeiten zitiert, welche die jeweilige minimale und maximale Verbesserung abbilden (siehe auch Leitlinienreport). Die TUR-P sowie die offene Adenomenukleation werden in Analogie zu bestehenden Leitlinien als Referenzverfahren zur Beurteilung des Therapieerfolges definiert.

3.1. Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die TUR-P reduziert sowohl LUTS der Patienten als auch die BOO nachhaltig.	1++	A
2.	Die Morbidität der Methode ist begrenzt. Die Komplikationshäufigkeit steigt mit zunehmendem Prostatavolumen an.	1++	A
3.	Die Grenze für die Durchführung einer TUR-P scheint bei einem Prostatavolumen von 80 ml zu liegen.	2++	A

Statement

Die TUR-P gilt aufgrund der nachgewiesenen Langzeiteffektivität und der hohen Anwendungszahl als Referenzverfahren in der interventionellen Therapie des BPS.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Die TUR-P beruht auf dem Prinzip, mit einer stromführenden Schlinge obstruierendes Adenomgewebe unter endoskopischer Kontrolle aus der Prostataloge herauszuschneiden und wird seit nahezu 80 Jahren zur instrumentellen Therapie des BPS angewandt. Durch den Stromfluss wird nicht nur der schneidende Effekt der Schlinge erzielt, sondern gleichzeitig eine Koagulation der Schnittfläche erreicht. Um den Stromfluss von der Resektionsschlinge zu Neutralelektrode, die sich am Körper des Patienten befindet zu gewährleisten, muss elektrolytfreie Spüllösung verwendet werden. Bei einer vermehrten Einschwemmung dieser Lösung kann es zu einer hypoosmolaren Hyperhydratation, dem TUR-Syndrom kommen.

Einfluss auf Symptomatik

Die TUR-P führt zu einer sofortigen und langanhaltenden Beseitigung der BOO. Nachsorgeergebnisse von bis zu 22 Jahren sind publiziert [302, 361]. In einer Metaanalyse von Madersbacher werden 29 prospektiv-randomisierte Studien ausgewertet und nahezu 1500 TUR-P Patienten zusammengefasst [234]. Hierbei finden die Autoren eine mittlere Reduktion der Symptomscores von 70,9% (66,4 - 75,5%). In absoluten Zahlen finden sich in prospektiv-randomisierten Studie eine IPSS-Reduktion von 9,35 - 18,7 Punkten [325, 379]. Analog zum

IPSS führt die TUR-P zu einer deutlichen und langanhaltenden Verbesserung der Lebensqualität um 2,5 bis 3,9 Punkte im Vergleich zur Baseline [272, 365, 373].

Einfluss auf objektive Parameter

Die TUR-P führt zu einer deutlichen Besserung der Miktionsparameter. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Madersbacher wurden Verbesserung des Q_{\max} von 2,8 – 20,8 ml/s erreicht [234], Spannweiten die auch von aktuelleren Studien bestätigt wurden [14, 388]. Die TUR-P hat einen relevanten Einfluss auf die BOO. Für die TUR-P wurden mit 30 Publikationen die meisten Studien mit Druck-Fluss-Messung zur Analyse der Wirkung der TUR-P auf die BOO veröffentlicht [7, 8, 11, 48, 107, 133, 141, 142, 150, 166, 174, 183, 186, 262, 263, 270, 280, 298, 306, 311, 343, 355, 361, 365, 367, 368, 371, 374, 375, 380, 384]. Die TUR-P wird somit auch hier seinem Status als Referenzverfahren gerecht. In den 34 Studien wurden insgesamt 1675 (7-179) Patienten nach durchschnittlich 15,7 (1,5-156) Monaten nachuntersucht. Im Ergebnis konnte in Mittel eine Reduktion des PdetQmax um -36,6 (-4,7 bis -69,8) cmH₂O (44,5 %) und ein Anstieg des Uroflows um 9,5 (2,6-16,9) ml/s (114,5%) festgestellt werden. Der Restharn wird durch die TUR-P relevant beeinflusst und im Mittel um 60,5% (17,7 - 90,7%) reduziert [14, 106, 234].

Nebenwirkungen

Die perioperative Mortalität spielt heutzutage fast keine Rolle mehr. Reich et al. konnten bereits 2008 in einer multizentrischen Studie mit 10.564 Männern eine Mortalität von 0,1% zeigen [301]. Trotz der ständigen technischen Verbesserungen bleibt die TUR-P aber mit einer gewissen Morbidität behaftet, wie auch schon im BQS-Report 2003 anhand der Daten von in Deutschland behandelten Patienten gezeigt werden konnte [49]. Das TUR-Syndrom tritt in 0,8 - 1,4% der Fälle auf [14, 301] und ist in seiner Häufigkeit ebenso vom ansteigenden Prostatavolumen abhängig wie die Transfusionsraten [301]. Während Gesamttransfusionsraten von 2,0 bis 8,4% in Metaanalysen und multizentrischen Studien berichtet werden [14, 234, 301], konnte ein Anstieg mit zunehmenden Prostatavolumen nachgewiesen werden [295]. Hierbei lagen die Transfusionsraten bei Resektionsgewichten bis 30 gr. bei 2%, bei 30-60 gr. bei 3,4% und über 60 gr. Resektionsgewichten bei 9,5% [301]. Eine retrograde Ejakulation tritt in 50 – 90% der Fälle nach TUR-P auf, Mittelwerte liegen bei 65,4% [102, 234, 325]. Re-Interventionsraten aufgrund einer Blasenhalssklerose und/oder von Harnröhrenstrikturen sind in 3,8 bis 6,1% der Patienten notwendig [39, 234]. Re-Operationsraten aufgrund eines Rezidivs von obstruktivem Prostatagewebe werden in Meta-Analysen und Langzeitstudien mit 1,8 – 2,6%/Jahr beziffert [184, 234], Daten die auch in großen multizent-

rischen Studien mit 39.077 Patienten bestätigt werden. Hier finden sich Re-Operationsraten von 2,3 – 4,3% nach einem Jahr, ansteigend auf 12,0 bis 15,5% nach 8 Jahren [315].

3.2. Bipolare TUR-P (bTUR-P)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die bipolare TUR-P führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität der Patienten und ist in den Ergebnissen mit denen der monopolaren TUR-P vergleichbar.	1++	A
2.	Die Verbesserung der Miktionsparameter, insbesondere Q_{\max} ist im 12-Monats-Nachsorgeintervall mit denen der monopolaren TUR-P vergleichbar.	1++	A
3.	Die bTURP hat einen starken Einfluss auf die BOO.	2++	B
4.	In Bezug auf die Nachhaltigkeit der Q_{\max} Verbesserung im Vergleich zur monopolaren TUR-P gibt es widersprüchliche Ergebnisse.	1+	A
5..	Das Risiko blutungsbedingter Komplikationen scheint bei der bipolaren TUR-P reduziert.	1++	A

Statement

Die bipolare TUR-P kann als gleichwertige Alternative zur TUR-P angesehen werden.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Neben der monopolaren TUR-P sind vielfältige Modifikationen der klassischen TUR-P in die klinische Routine eingeführt worden. Diese betreffen neben Veränderungen des Instrumentariums (z.B. Einführung einer Bandschlinge) vor allem Modulationen der Hochfrequenzstromabgabe (z.B. Dry-Cut, Koagulierend-intermittierendes Schneiden (CIC)). Zu diesen Modifikationen gehört die bipolare TUR-P, welche in Studien mit hoher Evidenzlage getestet wurde und daher in den vorliegenden Leitlinien besondere Beachtung erfährt.

Das Prinzip der bipolaren transurethralen Resektion der Prostata ist mit dem der klassischen TUR-P vergleichbar. Das Adenomgewebe wird weiterhin über eine stromleitende Drahtschlinge reseziert. Im Gegensatz zur der klassischen monopolaren TUR-P befindet sich bei der bipolaren Stromführung die Neutralelektrode am Resektoskopschaft bzw. dem Arbeits-

element. Hierdurch wird die Verwendung von hypoosmolarer Spüllösung unnötig, ein TUR-Syndrom kann somit nicht mehr ausgelöst werden. Es gilt allerdings zu beachten, dass sehr wohl eine isotone Hyperhydratation erfolgen kann, welche insbesondere für den vorerkrankten Patienten eine relevante Belastung darstellen kann.

Einfluss auf Symptomatik

Die operativen Ergebnisse der bipolaren TUR-P wurden in prospektiv-randomisierten Studien sowie 3 systematischen Reviews untersucht [179, 237, 238]. Die bipolare TUR-P verbessert die Miktionsymptomatik signifikant. Eine Verbesserung des IPSS um 14 - 20,3 Punkte im Vergleich zur Baseline konnte in randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen werden [40, 197, 199]. Ebenfalls findet sich eine signifikante QoL-Verbesserung um 2 bis 3,2 Punkte [40, 175, 179]. Die Nachhaltigkeit der Symptomverbesserung konnte bis zu 4 Jahren postoperativ nachgewiesen werden [40].

Einfluss auf objektive Parameter

Durch bipolare TUR-P kann eine deutliche Verbesserung des Q_{\max} (10 - 13,7 ml/s) im Follow-up nach 12 Monaten erreicht werden, und diese Verbesserungen persistieren im Nachsorgeintervall von bis zu 4 Jahren [40, 197]. Allerdings war in einer prospektiv-randomisierten Studie, bei initial vergleichbaren Ergebnissen, die absolute Verbesserungen des Q_{\max} im Follow-up von 3 Jahren denen der monopolaren TUR-P unterlegen [199]. Die bTUR-P führt zu einer urodynamisch messbaren Reduktion der BOO (Reduktion der Schäfer-Klasse um 2,9 Punkte) sowie einer Reduktion des Restharns um bis zu 79,8% [175].

Nebenwirkungen

Insgesamt scheinen die Gesamtkomplikationsraten der bTUR-P denen der monopolaren überlegen zu sein [179]. Ein klassisches TUR-Syndrom kann methodenbedingt nicht auftreten. Es findet sich eine reduzierte Blutungsrate, die sich auch in einer niedrigeren Transfusionsrate von nur 0,9 – 1,5% in systematischen Reviews mit >1000 Patienten manifestiert [117, 179, 237]. Insgesamt finden sich mit 2,6 - 4,7% relativ höhere Raten an Harnröhren- und Blasenhalstrikturen, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen [179, 237]. Die Rate an Patienten mit postoperativer retrograder Ejakulation (82%) [197] sowie die Rate an Wiederbehandlungen (6,2%/4 Jahren) [40] ist mit denen der monopolaren TUR-P vergleichbar.

3.3. Transurethrale Inzision der Prostata (TUI-P)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die TUI-P führt bei kleinvolumigen Prostatae zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionparameter und der Symptome.	1++	A
2.	Die TUI-P hat einen mäßigen Einfluss auf die BOO.	2++	B
3.	Die antegrade Ejakulation kann bei der Mehrheit der Patienten durch die TUI-P erhalten werden.	1+	A
4.	Re-Operationen werden signifikant häufiger notwendig als nach TUR-P.	1+	A

Statement

Die TUI-P wird bei jungen, sexuell aktiven Männern mit einem Prostatavolumen unter 30 ml empfohlen.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Die TUI-P wird bei jüngeren sexuell aktiven Männern mit kleinvolumiger Prostata angewandt [388]. Durch Inzision des Blasenhalses und der Prostata soll eine Reduktion der Obstruktion mit gleichzeitig reduzierter Morbidität, insbesondere der Vermeidung einer retrograden Ejakulation erreicht werden. In der Mehrzahl der Studien lag das Prostatavolumen für die TUI-P hierbei bei maximal 30 ml [226, 388].

Einfluss auf Symptomatik

Der Erfolg der TUI-P wurde in prospektiv-randomisierten Studien [102, 216, 286, 303, 325, 342, 365] bei Patienten mit kleinvolumigen Prostatae und mit einem Follow-up von bis zu 60 Monaten überprüft [185], und die Ergebnisse wurden in einem systematischen Review zusammengefasst [229]. Die TUI-P führt zur signifikanten Reduktion der Symptomatik mit einer IPSS-Reduktion im Bereich von 9,4 – 15 Punkten nach 12 Monaten [216, 325] sowie Verbesserungen der Lebensqualität um 2,5 Punkte [365]. Diese Verbesserungen persistieren bis zu 60 Monaten und sind mit denen der TUR-P vergleichbar [185].

Einfluss auf objektive Parameter

Durch TUI-P kann eine deutliche Verbesserung der Miktionsparameter erreicht werden. Die absoluten Verbesserungen des Q_{\max} liegen zwischen 4 und 11,6 ml/s [286, 342]. Zum Einfluss der TUI-P auf die BOO wurden insgesamt vier Studien mit insgesamt 111 (11-50) Patienten veröffentlicht, die im Mittel nach 18,7 (1,5-96) Monaten nachuntersucht wurden [107, 166, 336, 365]. Die Reduktion des PdetQmax betrug 22,5 (-40 - 0) cmH₂O (-35,5 %), der Anstieg des Uroflows 6,4 (3 - 9,3) ml/s (86,5%).

Nebenwirkungen

Aufgrund des minimal-invasiven Operationscharakters der TUI-P sind die mit der Methode einhergehenden Nebenwirkungen im Vergleich zur TUR-P deutlich reduziert. Die Gabe von Bluttransfusionen ist in der Regel nicht notwendig (0/232 Patienten) [102, 185, 342, 365] und wird nur in einer Studie mit einer Transfusionsrate von 4,1% berichtet. Bei der Bewertung gilt es allerdings, dass die Transfusionsrate im TUR-P-Arm bei 80% lag [286]. Die antegrade Ejakulation kann mittels TUI-P in der Mehrzahl der Patienten erhalten werden, wobei Raten an retrograder Ejakulation zwischen 5,2 und 34,8% der Patienten berichtet werden, die damit deutlich unter denen der TUR-P Vergleichsarme liegen [102, 303]. Die geringere Zahl an Nebenwirkungen und der Erhalt der antegraden Ejakulation spiegelt sich allerdings in der deutlich höheren Rate an Re-Operationen wieder, die bei 15 - 27,6% der Patienten innerhalb eines Jahres notwendig werden [102, 325]. Da das Adenomgewebe nicht entfernt wird, besteht ein höheres Re-Operationsrisiko für die Patienten [102, 325].

Veränderung der BOO durch die transurethrale Inzision der Prostata

Zum Einfluss der TUI-P wurden insgesamt vier Studien mit insgesamt 111 (11-50) Patienten veröffentlicht, die im Mittel nach 18,7 (1,5-96) Monaten nachuntersucht wurden [107, 166, 336, 365]. Die Reduktion des PdetQmax betrug 22,5 (-40-0) cmH₂O (-35,5 %), der Anstieg des Uroflows 6,4 (3-9,3) ml/s (86,5%).

3.4. Offene Adenomenukleation (oAE)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Aufgrund der maximalen Gewebsreduktion erreicht die offene Adenomenukleation eine exzellente und langanhaltende Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptomreduktion, sowie sehr niedrige Re-Operationsraten.	1+	A
2.	Die offene Adenomenukleation hat einen starken Einfluss auf die BOO	2++	B
3.	Die hohe Invasivität des Verfahrens geht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher, welches sich vor allem in höheren Transfusionsraten und vergleichsweise längerer Krankenhausverweildauer widerspiegelt.	1+	A

Statement

Die offene Adenomenukleation wird vor allem für großvolumige Prostatae oder bei Begleitpathologien empfohlen.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Als ältestes Operationsverfahren zur Therapie des obstruktiven BPS steht die offene Adenomentfernung zur Verfügung. Bereits 1905 veröffentlichte Freyer eine Serie mit 206 Fällen nach offener transvesikaler Prostataadenomenukleation [127], 1945 wurde die offene Operation um ein extravasikales, transkapsuläres Verfahren nach Millin erweitert [269]. Beiden Verfahren gemeinsam ist die Adenomausschälung mit dem Finger in der Bindegewebsschicht zwischen Adenom und peripherer Zone (chirurgische Kapsel). Hierdurch kann eine vollständige Entfernung des obstruktiven Prostataadenoms gewährleistet werden. Als nachteilig wird heutzutage der offene (ggf. auch laparoskopische) Zugang durch die Bauchdecke sowie die prolongierte Katheterliegezeit und Krankenhausverweildauer gesehen. Die offene Operation ist von den aktuell angewandten instrumentellen Therapieverfahren das mit der höchsten Invasivität und wird daher vor allem für großvolumige Prostatae oder Begleitpatho-

logien (Blasensteine, Divertikel) empfohlen, um dem volumenbedingten Anstieg der Morbidität der TUR-P entgegenzuwirken.

Einfluss auf Symptomatik

Die offene Operation führt zu einer relevanten Reduktion der Miktionsymptome. In prospektiv-randomisierten Studien mit 159 Patienten wurden Verbesserungen im IPSS von 13 – 18,7 Punkte erreicht [211, 278, 338], sowie eine Anhebung der Lebensqualität um 2 – 2,67 Punkte [278, 338]. Die Dauerhaftigkeit der Symptomreduktion konnte für bis zu 5-Jahre nachgewiesen werden [211]. In offenen Studien zeigen sich allerdings längere Intervalle.

Einfluss auf objektive Parameter

Die offene Adenomentfernung wirkt sich ebenso positiv auf die Miktionsparameter aus. Die Veränderung der BOO durch oAE wurde in 3 Studien bei insgesamt 73 (7-34) Patienten nach durchschnittlich 4,3 (1-6) Monaten urodynamisch nachuntersucht [61, 263, 366]. Infolge oAE war eine Reduktion des PdetQmax um -39 (35-53) cmH₂O (- 47,0 %) und ein Anstieg des Uroflow um 10,0 ml/s (128,0 %) festzustellen. Die Reduktion des Detrusordruckes bei Q_{max} (pdetqmax) um 48,3 cmH₂O und der Schäfer Klasse um 2,3 Punkte konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden [278]. Der Restharn kann signifikant um 86 - 98% gesenkt werden [211, 338].

Nebenwirkungen

Die schon erwähnte Invasivität der offenen Adenomenukleation spiegelt sich nicht nur in den hervorragenden funktionellen Miktionsergebnissen, sondern auch in den Raten an unerwünschten Nebenwirkungen wider. Re-Operationen aufgrund eines BPS-Rezidives spielen aufgrund der kompletten Adenomentfernung auch im Zeitraum von bis zu 5-Jahren nach Primäroperation keine Rolle [211, 278, 338]. Erneute operative Eingriffe aufgrund einer Harnröhrenstriktur oder einer Blasenhalssklerose sind in 5 – 6,7% innerhalb von bis zu 5 Jahren der Patienten notwendig [211, 338], postoperative Inkontinenzraten von bis zu 10% sind publiziert [211]. Berichtete Transfusionsraten liegen zwischen 12,8 und 13,3% in prospektiv-randomisierten Studien und bei 6,8 - 7,5% in größeren Kohortenstudien [151, 211, 278, 338, 372]. Eine retrograde Ejakulation tritt in 79% der sexuell aktiven Patienten auf, Wundheilungsstörungen bei 4,3% der Patienten [211, 372]. Die Krankenhausverweildauer lag in einer großen Kohortenstudien bei 11,9 Tagen [151] in einer prospektiv-randomisierten Studie bei 10,5 Tagen [211].

3.5. Laserverfahren

Allgemeines

Laser-basierte Behandlungsoptionen wurden mit dem Ziel der Morbiditätssenkung bei vergleichbarer Effektivität in die interventionelle Therapie des BPS eingeführt. Laser ist ein Acronym für „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ und meint nichts anderes, als das Laser-Energie Licht einer - für den jeweiligen Laser spezifischen - einzigen Wellenlänge und Ausbreitungsrichtung ist [357]. Hierbei gilt es zu beachten, dass unter dem Oberbegriff Laser eine Zusammenfassung verschiedener Lasersysteme zu verstehen ist. Da in unterschiedlichen Lasersystemen die Energie auf unterschiedliche Art freigesetzt und appliziert wird und sich weiterhin die einzelnen Laser in der Wellenlänge der emittierten Energie deutlich unterscheiden, ist eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Systeme notwendig. Klinisch spielen in der Therapie des BPS zurzeit 4 unterschiedliche Lasersysteme eine Rolle. Zum einer der Holmium:YAG Laser, der GreenLight Laser, der Thulium:YAG Laser und die Diodenlaser-Systeme. Die Gruppe der Diodenlaser wiederum umfasst eine heterogene Gruppe von Systemen, die Energie unterschiedlicher Wellenlänge erzeugen.

Neben den unterschiedlichen Lasersystemen haben sich drei wesentliche Operationstechniken in der Lasertherapie des BPS durchgesetzt. Zum einen die Vaporisation (Verdampfung) des Gewebes, zum andern die Resektion (Entfernen kleiner Gewebeschips, ähnlich der TURP) und die Enukleation (transurethrales Pendant zur offenen Adenomenukleation) [28]. Während bei den ersten beiden Operationsverfahren das Adenomgewebe von der prostatishen Harnröhre aus in Richtung Kapsel entfernt wird, wird bei der transurethralen Adenomeenukleation das Gewebe im Bereich der chirurgischen Kapsel entfernt und nachfolgend in der Blase zerkleinert (morcelliert). Die Spitze der Laserfaser wird hierbei in Analogie zur digitalen Enukleation der offenen Operation genutzt, um das Adenom von der chirurgischen Kapsel zu trennen. Prinzipiell sind mit einem Lasersystem mehrere Operationstechniken durchführbar, Bedingt durch die Wellenlänge und die Art der Energieabgabe haben sich allerdings in der klinischen Anwendung Schwerpunkte herausgebildet. So wird beispielsweise der Greenlight-Laser vor allem zur Vaporisation, der Ho:YAG Laser vor allem zur Enukleation der Prostata eingesetzt. Im Folgenden werden die einzelnen Lasersysteme besprochen und wo möglich die unterschiedlichen Operationstechniken verglichen.

3.5.1. Holmium:YAG Laser

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die HoLAP führt zu bei kleinvolumigen Prostatae zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionsparamter und der Symptome.	1+	A
2.	Die HoLRP führt bei kleinen bis mittleren Prostatae zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome	1+	A
3.	Die HoLEP führt prostatavolumenunabhängig zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome. Die Verbesserungen sind mit denen der Standardverfahren vergleichbar und lang anhaltend.	1++	A
4.	Die HoLEP führt prostatavolumenunabhängig zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionsparameter. Die Verbesserungen scheinen in absoluten Zahlen denen der Standardverfahren überlegen und langanhaltend.	1++	A
5.	Die HoLEP hat einen starken Einfluss auf die BOO.	2++	B
6.	Die HoLEP scheint bei Subgruppen unter Antikoagulation und bei Patienten mit chronischer Retention effektiv durchführbar.	2+	B

Statement

Die HoLEP kann bei allen Prostatavolumina mit großer Effektivität durchgeführt werden.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Der Holmium:YAG Laser (HO:YAG) emittiert die Laserenergie auf einer Wellenlänge von 2140 nm. Die Energie wird gepulst abgegeben und aufgrund der Wellenlänge stark von Wasser absorbiert [28]. Dies garantiert eine geringe Eindringtiefe ins Gewebe von nur 0,4 mm und eine hohe Energiedichte im bestrahlten Zielgewebe. Die Energie kann über entweder über eine seitlich abstrahlende Faser (Side-Fire) oder über eine geradeaus strahlende

(bare-ended front-firing) Faser auf das Gewebe übertragen werden. Als Pionier der Ho:YAG Laserchirurgie der Prostata gilt Peter Gilling, der drei unterschiedliche Operationsmethoden mit diesem Lasersystem beschrieben hat. Die vaporisierende Ho:YAG Laser Ablation der Prostata (HoLAP) [145], die Ho:YAG Laser Resektion der Prostata (HoLRP) [143] und die Ho:YAG Laser Enukleation der Prostata (HoLEP) [126]. Während bei der HoLAP mittels Side-fire Faser das Prostatagewebe verdampft wird um eine TUR-P ähnliche Cavität zu erzeugen, werden bei der HoLRP mittels geradesausstrahlender Laserfaser kleine Gewebsspäne reseziert. Die HoLEP imitiert die offenen Adenomenukleation indem die Prostatalappen komplett entfernt und in der Blase mechanisch morzeliert werden. Da die HoLEP transurethral durchgeführt werden kann, entfallen die Risiken der offenen Operationstechnik.

HoLAP

Einfluss auf Symptomatik

Zur HoLAP existieren wenige Daten aus randomisierten Studien. Mottet konnte an einer sehr kleinen Patientenzahl von 17 Patienten, welche mittels HoLAP behandelt wurden, signifikante Verbesserungen im IPSS von 15,2 Punkten im Vergleich zur Baseline zeigen [274]. Bestätigt wurden diese Ergebnisse von Elmansy et al., die in einer Follow-up Untersuchung eines vorpublizierten Kollektivs (n=52) mit Prostatavolumina unter 60 ml zeigen konnten, dass mit der HoLAP nach 3 Jahren persistierende Verbesserungen von IPSS (-14,1 Punkte) und Lebensqualität (2,64 Punkte) erreicht werden können [109, 111].

Einfluss auf objektive Parameter

Der maximale Harnfluss kann durch HoLAP um 11 ml/s verbessert werden, der Restharn sinkt um bis zu 81% [109, 274]. Daten zur Beseitigung der urodynamisch gemessenen Obstruktion fehlen.

Nebenwirkungen

Während bei HoLAP keine Relevanten intraoperativen Nebenwirkungen beschrieben wurden, berichten die Autoren in der postoperativen Frühphase von Blasenspeichersymptomen bei 22,8% und Frühinkontinenzraten von 8,7%. Ein Re-Katheterisierung war bei 12,2% der Patienten notwendig [111]. Im 3-Jahres Follow-up findet sich in der gleichen Kohorte eine persistierende Inkontinenz bei 1,8% der Patienten. Die Re-Operationsrate lag bei 15,8%, wobei 8,8% aufgrund einer Blasenhalssklerose/Harnröhrenstriktur therapiert wurden und 7% der Patienten eine Persistenz der Obstruktion nach Katheterentfernung aufwiesen [109]. Ins-

gesamt gilt zu beachten, das die kleine Zahl an prospektiven Studien und behandelten Patienten lediglich eine eingeschränkte Beurteilbarkeit erlaubt.

HoLRP

Einfluss auf Symptomatik

Zur HoLRP existiert eine prospektiv-randomisierte Studie an Patienten mit einem Prostatavolumen unter 100 ml, deren Follow-up Untersuchungen zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten publiziert wurden [146, 147, 379]. Westenberg publizierte im Jahr 2004 4-Jahres Daten von immerhin 73 der initial eingeschlossenen 120 Patienten. Hierbei konnte eine persistierende Verbesserung von IPSS (-16,7 Punkte) und QoL (-3,4 Punkte) gezeigt werden [379]. Die Operationszeit ist bei der HoLRP mit 42,1 min deutlich über der im TUR-P-Arm (25,8 min) [147].

Einfluss auf objektive Parameter

In der gleichen Studie konnten anhaltende Verbesserungen im Q_{\max} von 13,4 ml/s nach 4 Jahren nachgewiesen werden, der Restharn verbesserte sich um 61,4%. Die Schäfer-Klasse verbesserte sich innerhalb von 6 Monaten von 3,5 auf 0,7 Punkte, der pdetqmax reduzierte sich um 44,3 cmH₂O [379].

Nebenwirkungen

Anhand der publizierten Literatur lassen sich keine belastbaren Aussagen zur intra- und frühen postoperativen Morbidität treffen. Insgesamt ist die Rate an publizierten Komplikationen überschaubar. 1,6% der Patienten berichteten von einer neu aufgetretenen Inkontinenz, die Rate an Harnröhrenstrikturen lag bei 9,8%, mit einer Gesamtwiederbehandlungsrate von 8,2%, wobei sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum TUR-P-Arm fanden. Eine retrograde Ejakulation trat bei 96% der Patienten auf. Die Katheterverweildauer ist mit 0,8 Tagen kurz, Transfusionen waren in der HoLRP nicht notwendig [379].

HoLEP

Mit der Bereitstellung von effektiven Gewebsmorzellatoren entwickelte sich die HoLEP zur führenden operativen Anwendung der Ho:YAG Lasertherapie des BPS. Die HoLEP stellt zur Zeit das am besten untersuchte Lasertherapieverfahren dar [305].

Einfluss auf Symptomatik

Der Nachweis der effektiven Symptomreduktion wurde in 11 prospektiv-randomisierten Studien erbracht und in 2 Meta-Analysen belegt, welche keinen Unterschied in der Symptomverbesserung im Vergleich zur TUR-P feststellen konnten [228, 354]. Die Nachhaltigkeit der Ergebnisse ist bis zu 5 Jahre nachgewiesen [211], eine Studie präsentiert Nachsorgedaten von bis zu 10 Jahren [148]. Durch die HoLEP kann eine Verbesserung des IPSS von 11,7 – 21,7 Punkten erreicht werden, gleichzeitig verbessert sich die QoL um 2,4 – 3,3 Punkte [278, 380].

Einfluss auf objektive Parameter

Der Q_{\max} verbessert sich signifikant um 13,4 bis 23,8 ml/s, gemessen 12 Monaten nach Operation [211, 380]. Die Verbesserungen des Q_{\max} durch HoLEP scheinen der TUR-P überlegen zu sein [228]. Die Reduktion des Restharns beträgt zwischen 83 und 98% [154, 210]. Eine Reduktion der urodynamisch bestimmten Obstruktionsparameter konnte in 3 Studien nachgewiesen werden [272, 278, 380]. Die Reduktion des pdetqmax betrug dabei 41,1 - 55,4 cmH₂O, der Schäfer Klasse wurde um 2,5 - 3,3 Punkte reduziert [272, 380].

Nebenwirkungen

Während die HoLEP in der Operationszeit der TUR-P unterlegen scheint, zeigt sich in einer Meta-Analyse eine Überlegenheit der HoLEP in Bezug auf die Katheter- (17,7 – 31,0 Stunden) und Krankenhausverweildauer sowie auf den Blutverlust im Vergleich zur TUR-P [354]. Dieser Unterschied wird insofern noch relevanter, da die HoLEP als größenunabhängiges Operationsverfahren nicht nur eine Alternative zur TUR-P, sondern auch zur offenen Operation darstellt. Transfusionsraten liegen zwischen 0 – 4% [14, 154, 211, 278], die Re-Operationsrate aufgrund von Blasenhalssklerose oder Harnröhrenstriktur liegt bei 0 - 7,2% [14, 380]. Prostataadenomrezidive spielen wie bei der offenen Adenomenukleation keine Rolle [211]. Postoperativ scheinen vermehrt dysurische Beschwerden aufzutreten, die sich passager bei 10 – 68% der Patienten finden [154, 278].

Neben prospektiv-randomisierten Studien wurde die Effektivität der HoLEP, insbesondere für Subgruppen in größeren Fall-Kontroll-Studien untersucht. In einer Übersicht über 1847 Patienten nach HoLEP fanden sich Transfusionsraten von 1%, Re-Katheterisierungsraten von 2,7% und Strikturraten (Harnröhre und Blasenhal) von 3,4% [209]. Es zeigen sich Hinweise für eine Durchführbarkeit unter laufender Antikoagulation [110] und bei Patienten mit rezidivierenden Harnverhalten [112]. Die Durchführbarkeit und Effektivität der HoLEP scheint vom Prostatavolumen unabhängig [113, 208, 273].

Veränderung der BOO durch die HoLEP

In insgesamt vier Studien wurde die Veränderung der BOO durch HoLEP bei insgesamt 186 (17-116) Patienten nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 5,2 (3-6) Monaten dokumentiert [12, 144, 170, 380]. Drei Studien waren als RCT's angelegt. Es war eine Reduktion des PdetQmax um -40,8 (-33 bis -52,4) cmH₂O (-53,1%) und ein Anstieg des Uroflow um 11,2 (8-12,9) ml/s (141,8%) festzustellen.

3.5.2. Thulium:YAG Laser

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die Thulium:YAG Vaporesektion führt bei kleinen und mittleren Prostatavolumina zu einer signifikanten und mit der TUR-P vergleichbaren Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome.	1+	A
2.	Die Thulium:YAG Vaporesektion hat einen starken Einfluss auf die BOO, was potentiell auch für die Vapoenukleation gilt.	2++	B
3	Die Thulium:YAG Vapoenukleation führt zu einer signifikanten Verbesserung der Miktionsparameter sowie der Symptome. Die Ergebnisse sind im kurz- und mittelfristigen Intervall mit denen der TUR-P vergleichbar. Die Ergebnisse sind mit denen der HoLEP vergleichbar.	1+	A
4.	Die Thulium:YAG Vapoenukleation kann volumenunabhängig und auch bei Patienten mit chronisch-rezidivierendem Harnverhalt effektiv durchgeführt werden.	2++	B
5.	Eine Durchführung unter Antikoagulation scheint möglich.	2++	B

Statement

Die Thulium:YAG Laser Enukleation kann unabhängig vom Prostatavolumen sicher und effektiv zur Therapie des BPS eingesetzt werden.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Der Thulium:YAG Laser emittiert die Energie auf einer Wellenlänge von 2013 nm und damit nah am Absorptionsmaximum von Wasser und in vergleichbaren Regionen wie der Ho:YAG Laser. Der Unterschied zum bekannten Ho:YAG Laser liegt in der kontinuierlichen Energieabgabe, die zu einem höheren Vaporisationsanteil bei diesem Laser führt. Durch Bewegung der eingesetzten geradeaus abstrahlenden Laserfaser kann ein schneidender Effekt erzielt

werden [26], der allerdings immer in Kombination mit einem relevanten Vaporisationsanteil auftritt. Die Thulium:YAG Lasertherapie stellt eine relative neue Säule der interventionellen Therapie des BPS dar. Daher ist die Anzahl an prospektiv-randomisierten Studien mit zwei Publikationen durchaus übersichtlich. In Analogie zum Ho:YAG Laser haben sich auch beim Thulium Laser Vaporisations-, Resektions- und Enukleationstechniken ausgebildet [28, 226]. Bei der Thulium:YAG Laser Resektion werden kleine Gewebeschips aus dem Adenom geschnitten. Die Vaporisationskomponente des Lasers führt zu zusätzlichem Gewebeabtrag (Vaporesektion). Die Thulium:YAG Laser Enukleation folgt dem Prinzip der HoLEP, ebenfalls um die Vaporisationskomponente ergänzt (Vapoenukleation). Prospektiv-randomisierte Studien sind zur Resektion (Vaporesektion/ThuVaRP) und zur Enukleation (Vapoenukleation/ThuVEP) publiziert [333, 385, 390].

Tm:YAG Vaporesektion (ThuVaRP)

Einfluss auf Symptomatik

Die ThuVaRP führt zu einer relevanten Verbesserung der Symptome. Ein prospektiv-randomisierte Studie berichtet von IPSS Verbesserungen von 18,4 Punkten und Verbesserungen bei der QoL von 3,7 Punkten [385]. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen im TUR-P Arm. Bestätigung erfahren die publizierten Daten durch eine nicht-randomisierte Vergleichsstudie und durch nicht randomisierte Fall-Kontrollstudien in denen IPSS-Reduktionen von 12,9 - 19,8 und QoL-Verbesserungen von 3 - 3,7 Punkte berichtet werden [26, 130].

Einfluss auf objektive Parameter

Die ThuVaRP führt zu einer signifikanten Verbesserung der Miktionsparameter. Q_{max} -Verbesserungen um 15,7 ml/s und eine Reduktion des Restharns um 94% wurden erreicht. Ebenso konnte in der prospektiv-randomisierten Studie von Xia et al. gezeigt werden, dass die urodynamisch messbare BOO signifikant abnimmt ($P_{detqmax}$: -47,8 cmH₂O; Schäfer-Klasse: -3,09) [385]. Die Verbesserung der Miktionsparameter konnte ebenfalls in nicht randomisierten Studien bestätigt werden [26, 130].

Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind gering. Blutungsbedingte Komplikationen scheinen selten, Transfusionen waren nur in einer Studie notwendig (hier 3,6%) [349]. Xia et al. konnten in einer prospektiv-randomisierten Studie eine reduzierte Blutungs- und Transfusionsrate im Vergleich zur TUR-P nachweisen [385]. Postoperative Harnröhrenstrikturen oder Blasen-

halssklerosen treten in 0 - 1,9% der Fälle auf [26, 130, 385], passagere Phasen mit dysurischen Beschwerden von bis zu 34,8% und kurzzeitige Re-Katheterisierungsraten von 10,3% sind in einer nicht-randomisierten Vergleichsstudie beschrieben [130].

Tm:YAG Vapoenukleation (ThuVEP)

Einfluss auf Symptomatik

Ergebnisse zur ThuVEP wurde 2009 erstmals an einer Serie von 88 Patienten publiziert. Nachsorgedaten mit einem Follow-up Intervall von 12 Monaten folgten 2010 [29, 31]. Hierbei konnten die Autoren eine IPPS-Reduktion von 11,6 Punkten und Verbesserungen der QoL von 3,15 Punkten zeigen. Eine prospektiv-randomisierte Studie vergleicht die Thulium:YAG Laser Enukleation mit der HoLEP und findet keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Symptomverbesserung zwischen beiden Verfahren [390]. Die IPSS-Reduktion liegt in dieser Studie bei 19,4 Punkten und ist anhaltend im Follow-up Intervall von 18 Monaten. Eine Reihe von Fall-Kontrollstudien bestätigt diese Daten in der Zwischenzeit mit Verbesserungen des IPSS um 16,3 – 18,7 und der QoL um 2,98 – 3,7 Punkte [30, 281].

Einfluss auf objektive Parameter

Die ThuVEP führt zu einer signifikanten Verbesserung der Miktionsparameter. In eine prospektive-randomisierte Studie werden Verbesserungen im Q_{\max} um 16,4 ml/s und eine Restharn-Reduktion um 82,5% erreicht [390]. Eine Bestätigung dieser Daten findet sich wiederum in prospektiven Fallserien, die Q_{\max} -Anstiege von 14,1 bis 19,8 ml/s [29, 282] und Restharnsenkung um 72,4 – 90,8% berichten [29, 30, 282]. Die Prostatavolumenreduktion, als Maß für die maximalen Adenomentfernung lag zwischen 43,4 und 87%, wobei drei von 5 Studien eine Volumenreduktion von >80% berichten [29, 30, 281, 282, 390]. Studien zu Subpopulationen konnten zeigen, dass die ThuVEP größenunabhängig und auch bei Patienten mit chronischer Harnretention durchführbar ist [27, 30]. Eine Durchführung unter Antikoagulationen erscheint möglich [162].

Nebenwirkungen

Blutungsbedingte Komplikationen sind selten, Transfusionsraten liegen zwischen 0 und 2,3% [27, 29-31, 281, 282, 390]. Weitere Komplikationen sind nur in prospektiven Fall-Kontrollstudien berichtet, so dass hier auf randomisierte Vergleiche verzichtet werden muss. Das Auftreten einer postoperativen Harnröhrenstriktur bzw. Blasenhalssklerose wird in 1,1 – 5,3% der Fälle beobachtet, eine frühe Re-Operation aufgrund einer Adenompersistenz in 2,2 bis 3,5% der Fälle [29, 281]. Im weiteren Follow-up wurde bisher in keiner Studie von einem

Adenomrezidiv berichtet. Passagere Dysuriebeschwerden im Rahmen der Re-Epithelialisierung treten bei 4,3 bis 27% der Patienten auf [29, 281].

3.5.3. Greenlight-Laser

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Der Greenlight-Laser führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und der Miktionsparameter. Diese scheinen im kurz- und mittelfristigen postoperativen Intervall mit der TUR-P vergleichbar.	1++	A
2.	Der Greenlight-Laser hat einen starken Einfluss auf die BOO.	2++	B
3.	Der Greenlight-Laser kann, nach sorgfältiger Risikoabwägung bei Patienten mit nicht diskontinuierbarer Antikoagulation unter fortgeführter Antikoagulation durchgeführt werden.	2++	B

Statement

Der Greenlightlaser kann vor allem bei Patienten mit kleineren und mittleren Prostatavolumina und bei Hochrisikopatienten sicher und effektiv durchgeführt werden.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Der Greenlight-Laser gewinnt seine Energie aus einem Nd:YAG Laser, dessen Laserlicht, bauartabhängig durch einen KTP (80 Watt Greenlight Laser) oder LBO-Kristall (120 und 180 Watt Greenlight-Laser) gesandt wird. Dadurch wird die Wellenlänge auf 532 nm halbiert. Bei dieser Wellenlänge wird die Energie im Hämoglobin absorbiert und führt dort bei flacher Penetration ins Gewebe zu einer hohen Energiedichte mit schnellem Erreichen des Vaporisationspunktes des bestrahlten Prostatagewebes (PVP: Photoselektive Vaporisation). Hierdurch kann eine effektive Vaporisation des Gewebes erreicht werden [28]. Dieser Laser findet vornehmlich in der Vaporisation der Prostata Anwendung. Hierfür wird die Laserenergie über eine seitlich abstrahlende Faser in die Prostata eingebracht. Durch Bewegungen des Faserkopfes vom Blasenhalshals und den Seitenlappen zum Prostataapex kann ein entsprechendes Prostatavolumen unter Sicht behandelt werden [165]. Seit Einführung hat der Greenlight-Laser relevante Änderungen seiner Laserleistung erfahren. Während die Datenlage im Wesentlichen auf Studien, welche mit dem 80 bzw. 120 Watt System durchgeführt wurden be-

ruht, wurde ein 180 Watt Modell in die Klinik eingeführt, um hiermit eine Steigerung der Laserwirkung pro Zeiteinheit zu erreichen.

Einfluss auf Symptomatik

Ein aktueller systematischer Review fasst 9 prospektiv-randomisierte Studien mit 889 Patienten zum Vergleich PVP und TUR-P zusammen [358]. 4 der Studien berichten Ergebnisse mit dem 120 Watt LBO-Laser [59, 228, 230, 297]. Die PVP führt zu einer signifikanten Reduktion des IPSS von 15 – 17 Punkten [47, 297] und zu einer relevanten Verbesserung der QoL um 2 – 3,36 Punkte [59, 338] ohne signifikante Unterschiede zum TUR-P Kontrollarm aufzuweisen [358].

Einfluss auf objektive Parameter

Ebenso kommt es durch PVP zu einer signifikanten Verbesserung der Miktionsparameter. Der Q_{\max} verbessert sich um 8,9 – 10,9 ml/s [59, 230], der Restharn fällt um 56,9 – 100% unter die Baseline [171, 230]. Zur Wirkung des Greenlight Lasers auf die BOO wurden insgesamt 3 Studien mit Durchflussmessungen durchgeführt (1 RCT) [158, 298, 331]. In die Studien wurden insgesamt 133 (10-78) Patienten eingeschlossen und die Nachuntersuchungen durchschnittlich nach 12 (6-24) Monaten durchgeführt. Die Reduktion des PdetQmax betrug -43,9 (-48,9 bis -39) cmH₂O, der Anstieg des Uroflows um 10,0 (7 - 12,2) ml/s (116,3%).

Nebenwirkungen:

Hervorstechender Vorteil der PVP ist die sehr geringe Blutungsneigung während der Operation. Diese spiegelt sich in der niedrigen Transfusionsrate von 0,3% wider [358]. Die Operationszeit ist bei der Vaporisation methodenbedingt zwar deutlich länger als bei TUR-P (+19,6 min), allerdings zeigt die Katheterverweildauer (-1,9 Tage) sowie die Hospitalisationszeit (-2,1 Tage) deutliche Vorteile für die PVP [358]. Re-Operationen aufgrund eines Prostataadenomrezidives oder einer Persistenz im 24 – 36 Monats-Intervall werden bei 2 – 11% der Patienten notwendig [59, 228].

Außerhalb prospektiv-randomisierter Studien wurden größere Patientenkohorten sowie Subgruppen analysiert. Die Behandlung von antikoagulierten Patienten ist vertretbar, sofern das Ab-/Umsetzen der Medikation relevante Risiken für den Patienten birgt [300, 318], die Therapie von Patienten unter chronischer Retention scheint effektiv durchführbar [319]. Eine Serie mit 500 Patienten berichtet von Transfusionsraten von 0,4%, dem Auftreten von Blasenhalssklerosen/Harnröhrenstrikturen bei 8% und Re-Operationsraten von 6,8% [317].

Passagere Dysurieraten von 0 – 22% werden berichtet, wobei eine prospektiv-randomisierte Studie mit einer Dysurie-Rate von 93,3% in den ersten 30 Tagen postoperativ zu erwähnen ist [39, 228]. Mit steigendem Prostatavolumen steigt die Komplikations- und vor allem die Re-Interventionsrate, so dass zumindest für die Systeme mit niedriger Laserleistung ein Einsatz bei großvolumigen Prostataen (>70 ml) zu hinterfragen ist [171].

3.5.4. Diodenlaser Vaporisation

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Erste Publikationen legen eine effektive Verbesserung der Miktionsbeschwerden und der Symptomatik nahe. Über Dauerhaftigkeit der Ergebnisse und postoperative Komplikationen lassen sich noch keine Aussagen treffen [71].	1-	B

Statement

Die Studienlage zur Diodenlaservaporisation erlaubt keine abschließende Empfehlung. Die Diodenlaservaporisation sollte im Rahmen von klinischen Studien angewandt werden.

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip:

Diodenlaser stellen eine heterogene Gruppe von Lasersystemen dar, bei denen die Laserenergie mittels Halbleitertechnik erzeugt wird. Durch Veränderung der Halbleiterelemente können unterschiedliche Wellenlängen erzeugt werden. Daher ist es wichtig, die Systeme anhand der emittierten Wellenlänge und nicht anhand der Art der Energiegewinnung zu beurteilen [28]. Diodenlasersysteme werden in der Regel zur Vaporisation von Prostatagewebe im Zusammenspiel mit einer Side-Fire Faser verwendet.

1470 nm Diodenlaser Vaporisation:

Nur wenige Studien zur Anwendung von Diodenlasersystemen sind publiziert. Drei Studien erreichen überhaupt nur einen Follow-Up von 12 Monaten. Seitz et al. berichten von 12-Monats Ergebnissen bei einer Serie von 10 Patienten und Vaporisation mit einem 50 W, 1470 nm Diodenlaser. Die Autoren konnten nach einem Jahr eine Reduktion des IPSS um 11,2 Punkte und eine Verbesserung der Lebensqualität um 2,4 Punkte zeigen. Ebenso kam es zu Verbesserungen im Q_{\max} von 13,5 ml/s und in den Restharnwerten von 88,9%. Transfusionen waren nicht notwendig, allerdings lag die Re-Katheterisierungsrate ebenso wie die Re-Operationsrate aufgrund persistierender BOO bei 20%. 2 Patienten berichteten von passageren dysurischen Beschwerden [329].

980 nm Diodenlaser Vaporisation:

Für den 980 nm Diodenlaser existieren zwei Publikationen mit einem 12 Monats-Nachsorgeintervall. In einer Fallserie wird von 52 Patienten mit einem Prostatavolumen zwischen 30 und 60 ml berichtet. Nach einem Jahr findet sich eine IPSS Reduktion von 12,4 Punkten und eine Verbesserung der QoL um 2,3 Punkte. Die Miktionsparameter zeigen ebenfalls deutliche Verbesserungen mit einem Q_{\max} -Anstieg von 12,2 ml/s und einer Restharnreduktion von 87,3%. In dieser Fallserie waren keine Transfusionen notwendig, ebenso wenig trat eine postoperative Dysurie auf. 4% der Patienten wiesen eine neu aufgetretene retrograde Ejakulation auf und 5,8% benötigten eine passager Re-Katheterisierung [221].

Nur eine prospektive-randomisierte Studie vergleicht den 980 nm Diodenlaser mit der LBO PVP. Hierbei werden vergleichbare funktionelle Ergebnisse erreicht mit einer Reduktion des IPSS um 13 Punkte und einer Verbesserung der QoL um 3 Punkte. Der Q_{\max} verbesserte sich um 11,2 ml/s, die Restharnreduktion lag bei 85,4%. Im Vergleich zur LBO PVP zeigten sich allerdings deutlich höhere Raten und Re-Operationen von 9,1%, Blasenhalssklerosen oder Harnröhrenstrikturen von 14,6% und von passageren Dysurie- und Harndrang-Beschwerden bei 52,7% der Patienten [71].

3.5.5. Sonstige Laserverfahren

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die interstitielle und transurethrale Laserkoagulation zeigt mit deutlicher Unterlegenheit zur TUR-P eine Wirkung auf die Symptomatik und die Obstruktion bei geringerer Rate relevanter Komplikationen.	1-	B
2.	Mit verzögerter Wirkung hat die interstitielle einen mäßigen, die transurethrale Laserkoagulation einen starken Einfluss auf die BOO.	2++	B
3.	Die Kontaktlaservaporisation ist für die Therapie des BPS geeignet.	1-	B
4.	Die Kontaktlaservaporisation hat einen starken Einfluss auf die BOO.	2++	B

Statements

Die verschiedenen Verfahren der Laserkoagulation und der Kontaktlaservaporisation sind aktuell in Deutschland und Europa kommerziell nicht mehr verfügbar. Die interstitielle Laserkoagulation wird in den USA noch vereinzelt eingesetzt.

Der Therapieeffekt tritt sekundär ein, eine relativ lange Katheterverweilzeit resultiert.

3.5.5.1. Laserkoagulation

(visuelle Laserablation der Prostata, interstitielle Laserkoagulation¹)

Hintergrundinformationen

Das Prinzip der Laserkoagulation besteht in der Erzeugung großvolumiger Koagulationsnekrosen. Mit zeitlicher Verzögerung resultieren sekundär eine Volumenreduktion der Prostata und eine Desobstruktion. Auch kommt es zu einer Besserung der Symptomatik. Aufgrund der Hitze und der Nekrotisierung des Gewebes mit Änderung der Gewebetextur mit Verfestigung kommt es initial zu einer Zunahme der BOO, so dass in der Regel eine temporäre Kathetereinlage erforderlich ist.

¹ Aufgrund einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom Dezember 2010 kann die interstitielle Laserkoagulation neben anderen nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS nicht weiter zu Lasten der GKV angewendet werden.

Großvolumige Thermonekrosen lassen sich mit Laserenergie des nahen Infrarotspektrums (ca. 800 - 1100 nm) bei relativ geringer Laserleistung erzeugen [357]. Klinisch wurden der Nd:YAG-Laser sowie Diodenlaser ähnlicher Wellenlängen eingesetzt. Die Applikation der Laserenergie erfolgte transurethral oder interstitiell.

Bei der ILC bzw. ILK (interstitielle Laserkoagulation, auch LITT – laserinduzierte interstitielle Thermotherapie) wird der Applikator, der die Laserstrahlung im Gewebe diffus abstrahlt, unter Sicht transurethral nacheinander in verschiedenen Lokalisationen in die Prostata eingestochen und diese „interstitiell“ bestrahlt.

Bei der „VLAP“ erfolgt die Bestrahlung der Prostata von der urethralen Oberfläche mit einem ungefähr rechtwinklig abstrahlenden Applikator. Prinzipiell vergleichbare Verfahren mit anderen Bezeichnungen entstanden durch minimale Änderungen der transurethralen Applikationstechnik, der Laserparameter und/oder den Einsatz anderer Applikatoren. Eine Erhöhung der Laserleistung bzw. Zunahme der Leistungsdichte (durch Annäherung des Applikators an die zu bestrahlende Oberfläche bis zum Kontakt) bei Anwendung desselben Lasers und Applikationssystems führt zu einer Vaporisation. Die Kombination der verschiedenen Gewebefeffekte, auch die einzeitige Anwendung von zwei Lasersystemen wird von den jeweiligen Autoren der Studien als „Hybrid“-Verfahren bezeichnet [28].

Methodenspezifisch ist für die Laserkoagulationsverfahren der erst sekundär eintretende Therapieeffekt mit postinterventionell relativ langer Katheterverweildauer und resultierenden typischen Komplikationen, z.B. Harnwegsinfektionen.

Operationsprinzip

Bei allen Laserkoagulationsverfahren erfolgt die Laserbestrahlung über einen transurethralen, urethrozystoskopisch kontrollierten Zugangsweg mit einem spezifischen Laserlichtleiter/Applikator (synonym in der Literatur auch Laserfaser, Lasersonde etc.). Bei VLAP lenkt der an der Spitze des Lichtleiters befindliche Applikator die Laserstrahlung ca. rechtwinklig um, so dass die Laserstrahlung ungefähr senkrecht auf die Oberfläche trifft. Bestrahlt wird nacheinander in verschiedenen Positionen (z.B. „4-Quadranten“) mit festgelegter Laserleistung und Applikationszeit. Bei der hohen Eindringtiefe sowie starken Streuung der eingesetzten Laserstrahlung des Nd:YAG- bzw. Diodenlasers im Prostatagewebe kommt es zur Koagulation bzw. Nekrotisierung eines großen Volumens. Bei der schematischen Bestrahlung - oft unbemerkt durch den Operateur - wird die Volumenkoagulation allerdings dann begrenzt oder verhindert, sobald es zu einer Karbonisation bzw. Schwärzung der bestrahlten Oberfläche kommt. Bei der interstitiellen Anwendung wird der Lichtleiter durch das Instrument wiederholt in verschiedenen Positionen in das Prostatagewebe eingestochen. Die Bauart des Applikators führt zu einer diffusen Abstrahlung der nach vorgegebenem Schema niedrigen

bzw. während der Bestrahlung angepassten Laserleistung, so dass ebenfalls eine großvolumige Koagulationsnekrose resultiert.

Postoperativ entsteht durch die Koagulation temporär eine Obstruktion, die intermittierend eine Harnableitung bzw. Blasendauerdrainage über einen Katheter erforderlich macht. Die tatsächliche Katheterverweildauer ist abhängig von der Obstruktion bzw. deren Abnahme im Verlauf sowie der Detrusorfunktion.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Für die Bewertung der Laserkoagulationsverfahren liegen mehrere RCTs sowie CCTs mit spezieller Fragestellung (z.B. Wirkung auf die BOO) und Langzeitverlaufskontrollen vor [38, 40, 56, 209, 226-228, 258, 291, 299]. Da die meisten Studien gemäß Einschätzung u.a. des IQWiG [176] und des NICE [283] methodische Mängel aufweisen und nicht als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert wurden, lässt sich die Wirksamkeit der Verfahren auf die Symptomatik bzw. Lebensqualität nur mit eingeschränkter Aussagekraft beurteilen [45, 204]. Die Koagulationsverfahren (VLAP und ILC) zeigen in allen Studien eine signifikante Besserung des IPSS und der Lebensqualität, erreichen jedoch im Vergleich nicht die Werte der TUR-P [38, 45, 56, 145, 176, 204, 227, 228, 258, 275, 283, 299, 330, 344]. Laut NICE ergibt sich in der gemeinsamen Analyse der RCTs von VLAP und ILC nach zwei Jahren ein Vorteil der TUR-P im IPSS von 7,0 Punkten bei einem 95%-KI von 4,1 bis 9,9 Punkten bzw. im QoL von 1,5 Punkten bei einem 95%-KI von 0,79 bis 2,21 Punkten. In einem RCT im Vergleich zu Watchful Waiting konnte die signifikante Wirksamkeit von VLAP auf die Symptomatik und Lebensqualität nachgewiesen werden. Nach 7,5 Monaten zeigte sich im IPSS eine Differenz von 8,7 Punkten mit einem 95%-KI von 6,8 bis 10,6 Punkten, im QoL ein Unterschied von 1,3 Punkten mit dem 95%-KI von 0,9 bis 1,7 Punkten [40, 176].

Einfluss auf objektive Parameter

Für VLAP und ILC liegen RCTs, auch mit Langzeitkontrolle von 5 und mehr Jahren vor, so dass eine Bewertung möglich ist, wobei in den meisten systematischen Übersichtsarbeiten die Verfahren gemeinsam bewertet wurden [28, 40, 56, 209, 226-228, 258, 283, 291, 299, 330, 344]. Insgesamt wurden in 3 ILC-Studien [48, 172, 248] 152 (12-95) Patienten nach durchschnittlich 13 (3 - 24) Monaten nachuntersucht. Die Reduktion des Pdetqmax betrug -24,6 (-11 bis -39,7) cmH₂O (27,8%). Der Anstieg des Uroflows lag bei 4,4 (1,6 - 8,6) ml/s (55,7%). Für die VLAP wurden insgesamt 12 Studien mit Druck-Fluss-Messungen veröffentlicht, wobei 3 als RCT's angelegt waren [53, 58, 72, 79, 92, 144, 181, 186, 188, 356]. Insgesamt wurden in diesen Studien 445 (10 - 98) Patienten mit einem durchschnittlichen Follow up von 7,2 (3 - 19) Monaten untersucht. Hinsichtlich der BOO war eine Reduktion des Pdetqmax um -29,2 (-45 bis -10) cmH₂O (-39,1%) und ein Anstieg des Q_{max} um 9,1 (4,1 - 16)

ml/s (133,8%) zu verzeichnen. CCTs mit Volumenmessung zeigten für die ILC eine Volumenreduktion, die in den verschiedenen Studien allerdings sehr heterogen war [40]. Entsprechendes gilt für die Verbesserung des Q_{\max} [40, 204, 258, 299, 344]. Laut Analyse des NICE zeigen 8 RCTs mit insgesamt 702 Patienten nach 2 Jahren einen Unterschied zugunsten der TUR-P von 4,72 ml/s mit einem 95%-KI von 6,22 bis 2,31 ml/s [283]. Ein RCT, die VLAP mit Watchful Waiting vergleicht, zeigt einen Hinweis auf einen Vorteil von VLAP von 6 ml/s bei einem 95%-KI von 4 bis 8 ml/s [176].

Nebenwirkungen

Methodenspezifisch ist für die Laserkoagulation der erst sekundär eintretende Therapieeffekt mit relativ langer Katheterverweildauer und resultierenden typischen Komplikationen, z.B. Harnwegsinfektionen [28, 40, 56, 145, 204, 209, 227, 228, 258, 283, 291, 299, 304, 330, 344].

Die Rate schwerwiegender Komplikationen der Laserverfahren war gegenüber der TUR-P geringer [176, 204, 258, 291, 304, 330, 344]. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich Hinweise, dass es unter den Standardverfahren häufiger zu Ejakulationsdysfunktionen, schweren Blutungen und erektiler Dysfunktion kommt [176]. Laserkoagulationsverfahren können grundsätzlich auch bei Patienten mit (z.B. medikamentös) beeinträchtigter Gerinnung durchgeführt werden [97]. Die Datenanalyse des NICE ergab bezüglich der Komplikationen deutliche Vorteile für ILC und VLAP gegenüber der TUR-P mit einer Inkontinenzrate von 0% vs. 3,9% und einer Bluttransfusionsrate von 0,2% vs. 6,3% [283]. In einer Metaanalyse stellten Frieben et al. geringere Anteile von Patienten mit verringerter erektiler Funktion und Ejakulationsdysfunktionen nach VLAP und ILC fest [129].

VLAP und ILC haben den Vorteil gegenüber TUR-P, dass das TUR-Syndrom verfahrensbedingt nicht auftreten kann. Bei der Dauer der Krankenhausverweildauer sind Belege für einen Vorteil von VLAP und ILC beschrieben [176]. Für die Koagulationsverfahren war die Re-Interventionsrate höher als für die TUR-P.

3.5.5.2. Kontaktlaservaporisation

Hintergrundinformationen

Bei der Kontaktlaservaporisation (CLAP) wird die Laserenergie dazu benutzt, eine am Ende des Lichtleiters angebrachte geschwärzte Saphir-Kontaktspitze zu erhitzen. Die resultierende hohe Temperatur der Kontaktspitze führt zu einer Vaporisation mit unmittelbarer Entfernung von Prostatagewebe und angrenzender Koagulation mit simultaner Blutstillung. Eine direkte Laserbestrahlung des Gewebes erfolgt nicht bzw. marginal.

Operationsprinzip

Die Kontaktspitze wird über ein Urethrozystoskop mit speziellem Laser-Arbeitseinsatz transurethral in Kontakt zum Prostatagewebe gebracht. Um einen gewebeabladierenden Volumeneffekt zu erreichen, muss die Kontaktspitze vom Operateur unter leichtem Druck auf das Gewebe in verschiedenen Positionen und wiederholt in prograder Richtung vom Apex zum Blasenhalss bewegt werden.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Der Einfluss der Kontaktlaservaporisation auf die Symptomatik wurde in fünf RCTs mit der TUR-P verglichen [202, 348, 367, 370, 392]. In einer Studie mit Langzeitkontrollen besserte sich nach 3 Monaten der IPSS von 19,9 auf 9,6 Punkte bei der CLAP bzw. von 19,4 auf 7,5 Punkte bei der TUR-P, die Besserung der Symptomatik war auch nach 36 Monaten und 7 Jahren nachweisbar bei ähnlich hoher Re-Therapieerate von 7% bzw. 6% nach 3 Jahren und kumuliert 18% versus 14% nach 7 Jahren für die CLAP bzw. TUR-P [203]. In der Studie von Tuhkanen besserte sich der DAN-PSS nach >30 Monaten von 20,0 auf 8,5 Punkte für CLAP und von 19,0 auf 4,9 Punkte für TUR-P [367]. In den Studien mit 6-12 Monaten Nachbeobachtungszeit besserte sich der IPSS bzw. AUA-Score für CLAP um 9,3 [348]; 14,9 [392] bzw. 13,1 Punkte [370], für TUR-P um 11,6 [348]; 16,5 [392] bzw. 12,2 Punkte [370].

Einfluss auf objektive Parameter

Der Q_{\max} besserte sich in der Langzeit-RCT nach 3 Monaten von 11,8 auf 21,3 ml/s bzw. 11,4 auf 21,8 ml/s nach CLAP bzw. TUR-P, diese Verbesserung blieb auch nach 3 und 7 Jahren bestehen [203]. In den anderen Studien besserte sich der Q_{\max} nach 6-12 Monaten für CLAP um 13,1 [348]; 11,3 [392]; 10,0 [367] und 12,0 ml/s [370], für die TUR-P um 4,1 [348]; 14,1 [392]; 15,0 [367] und 13,0 ml/s [370].

Zum Einfluss der CLAP (SLT) auf die BOO sind insgesamt 4 Studien mit insgesamt 153 (20-79) Patienten mit einem Followup von durchschnittlich 18 (6-48) Monaten veröffentlicht worden [53, 172, 367, 371]. Zwei Studien waren RCT's. In der Studie von Horninger et al. [172] wurde der intravesikale Druck verwendet, was urodynamisch nicht korrekt ist aber bei ausschließlicher Betrachtung der Differenz vernachlässigt werden kann. Insgesamt war eine Reduktion des PdetQmax um -26,3 (-33 bis -17) cmH₂O (-38,6 %) und ein Anstieg des Uroflows um 9,3 (6-13) ml/s (98,9 %) zu verzeichnen.

Nebenwirkungen

In allen Studien traten relevante Blutungen bzw. Bluttransfusionen sowie die Notwendigkeit von Re-Interventionen sowohl nach CLAP, als auch nach TUR-P nur selten auf. Auch Inkontinenz, Strikturen der Harnröhre oder des Blasenauslasses waren seltene Ereignisse. Die retrograde Ejakulation war nach TUR-P häufiger, als nach CLAP, ebenso die Notwendigkeit der Re-Katheterisierung in der frühen postoperativen Phase [202, 203].

3.6. Transurethrale Hochenergie Mikrowellen-Therapie (HE-TUMT)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die HE-TUMT kann bei symptomatischen Patienten mit moderater BOO eingesetzt werden.	3	B
2.	Die HE-TUMT hat mit verzögerter Wirkung einen mäßigen Einfluss auf die BOO.	2++	B
3.	Ein Verfahren mit Temperaturfeedback kann die Behandlungsergebnisse verbessern.	1+	A
4.	Die HE-TUMT kann als therapeutische Alternative zur TUR-P in Betracht gezogen werden, wenn eine moderate BOO nur eine begrenzte Ablation von Gewebe erfordert oder die höhere Morbidität einer TUR-P für den Patienten nicht zumutbar oder akzeptabel erscheint.	2+	A

Statement

Die HE-TUMT kann als sekundär ablatives Verfahren zur mäßigen Deobstruktion eingesetzt werden, wenn der Patient mit einer verzögert einsetzenden Wirkung und möglicherweise längeren Katheterableitung einverstanden ist

Hintergrundinformationen und Operationsprinzip

Abhängig von der verwendeten Gerätetechnik werden Hoch- und Niedrig-Energie-Verfahren unterschieden. Bei der HE-TUMT werden intraprostatische Temperaturen $>55^{\circ}\text{C}$ erreicht, die eine thermische Nekrose von Prostatagewebe bewirkt. Nur die HE-TUMT gilt daher als (sekundär-) ablatives Verfahren; die NE-TUMT hat alleine Auswirkungen auf die Symptomatik bei BPS ohne thermische Gewebseffekte. Die NE-TUMT muss als Entwicklungsstufe der HE-TUMT gelten, findet in Deutschland keine Anwender mehr und bleibt deshalb in dieser Leitlinie unberücksichtigt. In publizierten Metanalysen zur TUMT wie auch in der Nutzenbewertung des G-BA 2010 und im Evidenzbericht der ÄZQ, welcher dieser Leitlinie in anderen Kapiteln zugrunde liegt, werden gravierende Unterschiede zwischen NE-TUMT und HE-

TUMT nicht berücksichtigt. Für diese Leitlinie war deshalb die Erstellung eines ergänzenden Evidenzberichtes getrennt für die HE-TUMT erforderlich.

Es existieren über 15 verschiedene HE-TUMT-Systeme, Behandlungsdaten wurden jedoch nur für 4 Geräte veröffentlicht (Urologix[®], Prostatron[®]; Targis[®], CoreTherm / PLFT[®]), 5 der publizierten Vergleichsstudien zur TUR-P betreffen das Prostatron 2.5 Gerät [11, 80, 88, 120, 124, 291], 2 weitere Studien das CoreTherm/PLFT Gerät [249, 376]. In diese Vergleichsstudien zur TUR-P wurden Männer ≥ 45 Jahre mit einem IPSS >7 bzw. $\geq 12-13$ oder mit einem Madson Iverson Score ≥ 8 , einem $Q_{\max} \leq 12-15$ ml/s und einem Prostatavolumen zwischen 30 und 100 ml eingeschlossen. Patienten mit akutem Harnverhalt wurden in diesen Studien ausgeschlossen. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 50 und 150 Probanden, die Nachbeobachtungszeit 6-60 Monate [11, 81, 82, 88, 120, 123, 250, 290, 291, 375, 376].

Die transurethrale Mikrowellenthermotherapie appliziert in der prostatistischen Harnröhre Hitze über eine wassergekühlte, katheterintegrierte Mikrowellenantenne, wobei intraprostatistische Temperaturen $>55^{\circ}\text{C}$ erreicht werden. Ein Gerät verfügt über einen sogenannten Feedback-Mechanismus (CoreTherm/PLFT), der ein direktes Monitoring der tatsächlich applizierten Hitze im Gewebe erlaubt und deswegen als einziges Gerät eine individuelle Anpassung von Mikrowellenenergie und Behandlungsdauer während der Therapie erlaubt.

Die HE-TUMT-Behandlung kann im Unterschied zu anderen Verfahren in Sedoanalgesie oder lokaler Betäubung und ambulant erfolgen. Das postoperativ auftretende Hitzeödem macht eine temporäre Harnableitung erforderlich. Die TUMT ist für die Behandlung von Mittellappenadenomen nicht geeignet.

Auswirkung auf Symptome und Lebensqualität

In Studien zum Einfluss der HE-TUMT und der TUR-P auf den IPSS wurden zumeist Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen eingeschlossen (IPSS um 20 Punkte). Die HE-TUMT konnte den IPSS statistisch signifikant um mindestens 50 bis zu 65% gegenüber den Ausgangswerten reduzieren. Dieser Effekt hielt über 5 Jahre an. Nach den Daten der eigenen Metaanalyse (s. Evidenzbericht TUMT) erscheint die TUR-P hinsichtlich der Symptomenlinderung der HE-TUMT nach 3, 24 und 30-36 Monaten leicht, aber signifikant überlegen ($p < 0.05$), nicht aber nach 6 und 12 Monaten. Die Unterschiede in den IPSS-Ergebnissen fallen in der Arbeit von Matthiasson et al. und Wargall et al. (PLFT) [249, 376] geringer aus als in Studien mit Prostatron 2.5 [11, 81, 88, 120, 123].

Sowohl HE-TUMT als auch TUR-P erzielten statistisch signifikante positive Effekte auf QoL, mit HE-TUMT wurde eine 50 - 70%ige Verbesserung gegenüber Ausgangswerten erzielt.

Dieser Effekt hielt über 5 Jahre an [249]. In der eigenen Metaanalyse waren Unterschiede in den QoL-Daten zwischen TUR-P und HE-TUMT nicht signifikant.

Einfluss auf objektive Parameter

Der Einfluss von HE-TUMT und TUR-P auf Q_{\max} wurde durch HE-TUMT außer in der Studie von Ahmed (Prostaton 2.5) [11] statistisch signifikant gegenüber Ausgangswerten um 50 - 65% verbessert. Dieser Effekt hielt in der Studie von Mattiasson (PLFT) über 5 Jahre an [249]. Die Unterschiede im Effekt auf Q_{\max} könnten mit der unterschiedlich hohen eingebrachten Energiemenge in der Studie von Ahmed zusammenhängen (nur 81 kJ, aber 152 kJ in der Studie von D'Ancona) [11, 81]. Daten der eigenen Metaanalyse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Therapiemodalitäten (PLFT oder Prostaron 2.5, ($p > 0,05$), oder erreichten nur eben Signifikanzniveau, vor allem basierend auf den Daten von Francisca/de la Rosette [88, 123] und Ahmed [11]. Der mittlere gewichtete Unterschied betrug in diesen Arbeiten 1,6 und 5,9 ml/s. Für die PLFT war der Unterschied deutlich kleiner (0,3 und 3,2 ml/s) [249].

Unterschiede im Effekt auf den Q_{\max} ergaben sich in Abhängigkeit von der applizierten Energiemenge. Der Unterschied zur TUR-P war in den meisten Studien nicht signifikant oder erreichte gerade Signifikanzniveau zu Gunsten der TUR-P, die mittlere gewichtete Differenz zur TUR-P betrug beispielsweise für CoreTherm/PLFT nur 0,3-4,6 ml/s.

Für die HE-TUMT wurden insgesamt 7 Studien mit Druck-Fluss-Messungen bei 447 (17-120) Patienten veröffentlicht, eine davon war eine RCT [11, 62, 83, 86, 87, 240, 384]. Nachuntersucht wurde nach durchschnittlich 6,3 (3-12) Monaten. Die Reduktion des PdetQmax war mit -21,7 (-42 - 7,1) cmH₂O (-28,4%) und einem Anstieg des Uroflows um 4,2 (-1 - 8,3) ml/s (49,4%) deutlicher.

Für die PLFT wurden zwei Studien mit Druck-Fluss-Messungen (1 RCT) veröffentlicht, in denen insgesamt 101 (19-82) Patienten nach durchschnittlich 12 Monaten nachuntersucht wurden [16, 375]. Im Vergleich zur HE-TUMT war die Reduktion des PdetQmax mit -32,2 (-39,1 bis -25,2) cmH₂O (-40%) und der Anstieg des Uroflow mit 8,3 (5,7 - 10,9) ml/s (112%) noch deutlicher.

Die HE-TUMT ist hinsichtlich der Reduktion des Prostatavolumens der TUR-P unterlegen. Mit einer Ausnahme zeigten sich in allen Vergleichsstudien zur TUR-P signifikante Verbesserungen von Q_{\max} gegenüber den Ausgangswerten, der Effekt erreichte 50% bis 65% und wurde über 5 Jahre dokumentiert. In den meisten Studien erreichte die HE-TUMT nach Behandlung einen Q_{\max} Wert zwischen 12 und 15 ml/s, was an physiologische Q_{\max} -Werte bei Männern dieses Alters heranreicht.

Nebenwirkungen

Nach TUR-P wurden in den Vergleichsstudien bei 17% schwerwiegende Ereignisse berichtet gegenüber 5% nach HE-TUMT. Insbesondere Makrohämaturie mit folgender Hospitalisation trat signifikant häufiger nach TUR-P auf (TUR-P 10%, HE-TUMT 1%). Die jährlichen Re-Therapie Raten in den publizierten Langzeitstudien zeigen eine etwa 2-fach höhere Rate bei HE-TUMT gegenüber TUR-P. In der Studie von de la Rosette [88] fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Die Katheterverweildauer ist bei HE-TUMT signifikant länger als nach TUR-P. Dies ist methodenspezifisch. Da die HE-TUMT ambulant durchgeführt werden kann, ergibt sich aber ein deutlicher Vorteil in der Krankenhausverweildauer.

3.7. Transurethrale Nadel Ablation (TUNA)²

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die TUNA ist der TUR-P in der Beeinflussung der Symptomatik bei BPS vergleichbar oder geringgradig unterlegen.	1+	A
	Die TUNA hat mit verzögerter Wirkung einen mäßigen Einfluss auf die BOO.	2++	B
2.	Die TUNA ist der TUR-P hinsichtlich negativer Effekte wie Blutung, TUR-Syndrom, Erektion, Ejakulation und Inkontinenz überlegen.	1+	A
3.	Die TUNA ist ein sekundär ablatives Verfahren mit moderatem Einfluss auf die BOO, der geringer als nach TUR-P ist.	1-	A
4.	Die TUNA weist gegenüber der TUR-P innerhalb von 5 Jahren eine höhere Nachbehandlungsrate auf.	2++	B

Statement

Die TUNA kann als therapeutische Alternative zur TUR-P bei Patienten mit moderater BOO oder bei Patienten empfohlen werden, bei denen die höhere Morbidität einer TUR-P nicht zumutbar oder akzeptabel erscheint.

Hintergrundinformationen

Für die TUNA existieren gegenüber der TUR-P prospektiv randomisierte oder vergleichenden Studien, zahlreiche offene Studien sowie eine Meta-Analyse mit mehr als 1200 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit bis zu 5 Jahren. Bouza et al. berichten in der umfangreichsten systematischen Übersicht und Metaanalyse Daten aus 35 Studien (9 vergleichende und 26 nicht-vergleichende) [48], wobei 3 primäre RCT's [52, 74, 168] enthalten waren. Eine Metaanalyse im Vergleich zur TUR-P wurde 2008 mit 3 primären RCT's [74, 169, 204] veröffentlicht [228]. Die NICE-Leitlinie [283] und der Bericht des IQWiG [176] identifizierte 4 RCT's TUNA vs. TUR-P [74, 168, 169, 204], wobei die Publikation von Hindley et al [169] eine zur

² Aufgrund einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom Dezember 2010 kann die TUNA neben anderen nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS nicht weiter zu Lasten der GKV angewendet werden.

klassischen TUNA differente Methode verwendete. 1 RCT wurde multizentrisch durchgeführt [168], die anderen 3 jeweils monozentrisch [74, 169, 204]. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten schwankte zwischen 50 und 220 (Mittelwert 112; insgesamt 450). Die Beobachtungsdauer lag zwischen 12 Monaten und 5 Jahren. Neuere systematische Reviews wurden 2010 [128] (Bezug auf [228]) und 2011 [255] (Effekte auf Erektion und Ejakulation) veröffentlicht.

Operationsprinzip

Die transurethrale Nadelablation (TUNA) ist ein Behandlungskonzept, das mittels transurethraler Applikation von Nadelantennen Radiofrequenzwellen appliziert und so Prostatagewebe erhitzt. Mit jeder Nadelposition werden je nach Wahl der Nadellänge Koagulationszonen von ca. 1 bis 2 cm Durchmesser erreicht [173]. Über die Position und das Ausmaß des tatsächlich erzeugten Koagulationsvolumens entscheidet der Anwender. Die TUNA zählt zu den sekundär ablativen Therapieverfahren. Große Prostatavolumina und Mittellappen sind ungeeignet für die TUNA. Vorteile sind narkosefreie Behandlung sowie fehlendes Blutungsrisiko. Nachteile bestehen in der verzögert einsetzenden Wirkung und der teilweise erforderlichen passageren Harnableitung. Grundsätzlich handelt es sich bei TUNA um ein chirurgisches Verfahren, auf das der Anwender durch die Position und Anzahl der Nadelapplikationen Einfluss nehmen kann. Eine ausreichende Zahl von Applikationen in Relation zum Prostatavolumen ist erforderlich.

Einfluss auf Symptomatik

In den 4 relevanten RCT's bei 450 randomisierten Patienten (226 TUNA, 224 TUR-P) konnte ein signifikante Verbesserung der Symptomatik 12 - 18 Monate nach TUNA von 9,2 - 14,4 Punkte (44 - 70%) festgestellt werden. Erwartungsgemäß war dementsprechend eine Verbesserung der Lebensqualität zu verzeichnen. Die Beurteilung der Langzeitergebnisse von 8,8 bzw. 13,3 Punkten Verbesserung nach 3 bzw. 5 Jahren bei [168] ist wegen einer Dropout Rate von 30% nur eingeschränkt zu beurteilen. Im Vergleich zur TUR-P war die TUNA hinsichtlich der Besserung der Symptomatik zum Teil entweder unterlegen (nach 12 Monaten bei [168]) oder vergleichbar effizient (nach 12 und 18 Monaten bei [74]). Als diskrepant dazu ist die Bewertung einer generellen Unterlegenheit der TUNA gegenüber der TUR-P hinsichtlich der Effizienz auf die Symptomatik durch das IQWiG [176] einzuschätzen, die auf einem zu kurzen Follow-up von nur 3 Monaten basiert. In der Verbesserung der Lebensqualität berichtete keine der Studien, sofern angegeben, zu irgendeinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zwischen TUNA und TUR-P. In 13 nicht vergleichenden

Studien zur TUNA (n=868) betrug die Symptomenverbesserung nach 1 Jahr durchschnittlich 12,6 Punkte (59%) und bestätigte damit die Daten der RCT's.

Einfluss auf objektive Parameter

Die Verbesserung des maximalen Harnflusses nach 1-1½ Jahren lag in den RCT's zwischen 1,2 und 10,8 ml/s (14-154%) und damit erwartungsgemäß unter der TUR-P. Die Daten zu Qmax aus 14 nicht vergleichenden Studien zur TUNA (n=960) lagen mit 4,4 ml/s (45%) im Bereich der RCT's [48].

Zum Einfluss der TUNA auf die BOO wurden insgesamt fünf Primärstudien mit 292 (31-72) Patienten mit einem durchschnittlichen Followup von 16 (6-24) Monaten veröffentlicht, wobei drei Studien RCT's waren [57, 271, 311, 316, 345]. Zum Teil wurden die Daten dieser Studien auch in einer Metaanalyse von Bouza et al [48] verwendet. In den Primärstudien war eine Reduktion des PdetQmax von -21,7 (-33,5 bis -14,2) cmH₂O (-26%) und ein Anstieg des Uroflow um 5,0 (2,3 - 7,7) ml/s (59,5%) festzustellen.

Nebenwirkungen

Komplikationen sind insgesamt selten. Am häufigsten treten eine passagere milde Hämaturie (28%) und ein passagerer Harnverhalt (23%) auf, der mit einer durchschnittlichen Katheter-Verweildauer von 3 Tagen behandelt wurde. Eine passagere Dysurie und irritative Symptome können in 14% bzw. 10% auftreten. Sowohl die Erektion (0,3%), als auch die Ejakulation (0,28%) bleiben in der Regel unbeeinträchtigt, eine permanente Inkontinenz wurde bislang nicht beschrieben. In einer Studie wird die Inkontinenzrate der TUR-P mit 3,6%, die der transurethralen Nadelablation mit 0% angegeben [228]. Außer in der Rate von Dysurien und postoperativem Harnverhalt zeigen sich klare Vorteile der TUNA gegenüber der TUR-P bei ED, retrograder Ejakulation und EJD, Strikturen, Hämaturie, Inkontinenz, Blutung, Harnwegsinfektion und Blasenhalstenosen [48]. Die Überlegenheit der TUNA beim Erhalt von Erektion und Ejakulation wurden in einer neueren Arbeit von Friebe et al bestätigt [128].

In 17 offenen, nicht vergleichenden Studien werden heterogene Daten zur Re-Therapierate innerhalb von 5 Jahren berichtet. Eine kombinierte Analyse zeigt, dass 237 von 1036 Patienten mit irgendeiner zusätzlichen Maßnahme behandelt werden müssen. Die durchschnittliche Re-Therapierate liegt bei 19,1% (95% KI:18,7 – 39,7) (150 TUR-P's, 22 nicht spezifizierte Operationen, 7 zweite TUNA, 6 Adenomenukleationen, 1 TUIP, 41 Medikamente, 10 nicht spezifizierte Therapie) [48].

3.8. Intraprostatische Stents

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Wegen häufiger Komplikationen und hoher Rate sekundärer Stententfernung sollte die Platzierung permanenter Stents auf Hochrisikopatienten (ASA >3) mit begrenzter Lebenserwartung beschränkt bleiben.	3	D
2.	Große Prostatamittellappen sind eine relative Kontraindikation (stark unterschiedliche Länge der prostatichen Harnröhre im ventralen gegenüber dem dorsalen Bereich).	4	D

Statements

Intraprostatische Stents können als Alternative zur Dauerkatheterdrainage über einen begrenzten Zeitraum eingesetzt werden.

Temporäre Prostatastents sind nach thermischer Therapie des BPS angewendet worden.

Hintergrundinformationen

Stents sind metallische oder Kunststoff-Implantate, die in der Regel ohne Narkose passager oder permanent in die prostatiche Harnröhre eingelegt werden. Stents wurden bzw. werden in verschiedenen Designs von zahlreichen Herstellern angeboten. Am gebräuchlichsten sind selbst-expandierende Stents aus sogenanntem thermolabilen Memory-Metall. Mit minimal-invasivem Therapieansatz werden Stents mit dem Ziel der relevanten Desobstruktion ohne Gewebeablation verwendet. Die prostatiche Harnröhre wird durch den Stent mit moderatem radialen Druck andauernd offen gehalten. Stents können als permanente oder temporäre Lösung eingesetzt werden.

Stents können nicht als Alternative zu einer gewebeablativen desobstruierenden Therapie betrachtet werden, sie sind z.B. bei Hochrisikopatienten (ASA ≥ 3) mit begrenzter Lebenserwartung eingesetzt worden [152, 258]. Große Prostatamittellappen, die zu einer stark unterschiedlichen Länge der prostatichen Harnröhre im ventralen gegenüber dem dorsalen Bereich führen, sind als Kontraindikation formuliert worden [22, 258].

Der Einsatz temporärer Prostatastents nach thermischer Therapie des BPS wurde beschrieben [76, 98, 334, 353]. In Großbritannien wurden temporäre Stents als Alternative zu einem

Dauerkatheter bei Harnverhalt zur Überbrückung der Wartezeit auf einen Operationstermin eingesetzt. Der Vorteil des Einsatzes temporärer Stents gegenüber der Katheterableitung ist nicht gesichert, da RCTs fehlen.

Operationsprinzip

Stents werden transurethral mit Hilfe eines speziellen Applikationssystems oder über ein Urethrozystoskop, ggf. unter zusätzlicher Röntgen-Bildwandlerkontrolle in die prostatistische Harnröhre eingelegt. Die Applikation erfolgt meist in Lokalanästhesie.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Die Evidenz zur Wirkung der verschiedenen Stents ist schlecht. Für Stents liegen keine RCTs vor. Die meisten Stent-Modelle wurden in CCTs oder Kohortenstudien geprüft [22, 153, 258, 294], auch mit Langzeitverlaufskontrollen bis 12 Jahren [140, 246]. Die Patientenkollektive, die in den verschiedenen Studien untersucht worden sind, sind inhomogen und untereinander kaum vergleichbar, so wurden z.B. in multizentrischen Kohortenstudien sowohl Hochrisikopatienten, als auch Patienten mit Harnverhalt gemeinsam ausgewertet. Eine Quantifizierung des Einflusses von Stents auf Symptomatik und Lebensqualität ist somit kaum möglich.

Für die Erfassung der Symptomverbesserung wurden meist alte, heute nicht mehr gebräuchliche Scores verwendet. In einer Langzeitstudie mit dem Urolume[®]-Stent bei 32 Patienten blieb nach 10 Jahren bei 16 auswertbaren Patienten der Madsen-Iversen-Score von 13,8 auf 5,8 Punkte verbessert [332]. Bei einer Studie mit dem Titan-Stent bei 144 Patienten besserte sich der Madsen-Iversen-Score nach 24 Monaten von 16,3 auf 6,2 Punkte. Allerdings musste bei 8 Patienten die Stentposition korrigiert, bei 28 eine Stentexplantation durchgeführt werden, 15 Patienten verstarben [190]. Eine relevante Besserung des IPSS (-12,44 nach 12 Monaten) wurde auch in der Studie von Armitage erreicht [22]. In einer Studie mit 123 Patienten mit einem mittleren Alter von 77,6 Jahren konnten 62,6% präoperativ noch spontan miktionsieren, 22% wiesen eine Detrusoratonie und 17,4% einen Harnverhalt auf. Nach Versorgung mit dem Memotherm[®]-Stent waren nach 1, 2 und 4 Jahren 52, 26 und 4 Patienten auswertbar. 44 Patienten waren ohne Bezug zur Stenteinlage verstorben, 11 immobil und mit einem Katheter versorgt worden. Der IPSS besserte sich nach 1, 2, und 4 Jahren von 24 Punkten auf 8,8; 7,6 und 5,7 Punkte [140].

Stents wurden initial bei Hochrisikopatienten mit schwerwiegender Miktionsymptomatik und mit Harnverhalt eingesetzt und zeigten eine gute Wirkung auf Symptomatik und Lebensqualität [152], daraufhin wurden Studien mit bis zu zwei Jahren Verlaufskontrolle – ebenfalls mit

gutem Effekt auf obstruktive, weniger gut auf irritative Symptome - auch bei ansonsten gesunden Patienten mit BPS durchgeführt [153, 294].

Studien, die unterschiedliche Stents vergleichen, existieren nicht, so dass keine Aussage bezüglich der Über- oder Unterlegenheit eines einzelnen Stenttyps möglich ist.

Einfluss auf objektive Parameter

Eine Bewertung ist bei der Vielzahl verschiedener Stenttypen mit unzureichender Evidenz nicht möglich. Multizentrische Kohortenstudien wurden bei Hochrisikopatienten und Patienten mit Harnverhalt, meist in einer gemeinsamen Kohorte, durchgeführt. In der o.g. Studie mit 123 Patienten mit einem mittleren Alter von 77,6 Jahren (präoperativ Spontanmiktions 62,6%, Detrusoratonie 22%, Harnverhalt 17,4%) besserte sich nach Einlage des Memotherm[®]-Stents nach 1, 2 und 4 Jahren (52, 26 und 4 Patienten auswertbar, 44 Patienten verstorben, 11 mit Katheter versorgt) Q_{\max} von 7,4 ml/s auf 13,0; 16,4 und 14,8 ml/s [140]. In einer Langzeitstudie mit dem Urolume[®]-Stent war der Q_{\max} bei 32 Patienten nach 10 Jahren mit 10,1 ml/s wieder beim präoperativen Wert von 10,0 ml/s zu messen [332]. Bei einer Studie mit dem Titan-Stent bei 144 Patienten besserte sich nach 24 Monaten Q_{\max} von 5 auf 12 ml/s (Korrektur der Stentposition bei 8 Patienten, Stentexplantation bei 28 Patienten, 15 Patienten verstorben) [190].

Nebenwirkungen

Anzahl und Intensität unerwünschter Nebenwirkungen nach Stenteinlage variieren für unterschiedliche Stenttypen, die publizierten Daten erlauben auch diesbezüglich keine vergleichende Bewertung. Beschriebene Komplikationen beinhalten nicht exakt an die individuelle Situation angepasste Stentlänge und Stentform, initiale Fehlplatzierung und sekundäre Dislokation, ausbleibende bzw. unvollständige Epithelialisierung, Inkrustation und irritative Symptome mit persistierender Drangsymptomatik und/oder Dranginkontinenz [332]. Irritative Miktionsbeschwerden können in der Phase der Epithelialisierung (etwa 4 Wochen) trotz Verbesserung der Miktionsparameter bestehen bleiben [190]. Derartige Komplikationen sind häufig und nehmen mit der Verweilzeit des Stents zu. Daher besteht oft (ca. 10 - 20% im Kurz- und Langzeitverlauf) die Notwendigkeit, den Stent wieder zu entfernen [332]. Nur wenige Langzeitdaten wurden publiziert [258]. Permanente Stents konnten die in sie gesetzten Hoffnungen, eine operative Therapie entbehrlich zu machen, nicht erfüllen [258].

3.9. Intraprostatische und intravesikale Injektion von Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A)

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die intraprostatischen BoNT/A-Injektion bei BPS soll nicht außerhalb von randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudien erfolgen.	1-	D
2.	Die intraprostatischen BoNT/A-Injektion hat keinen Einfluss auf die BOO.	2++	B
3.	Die intravesikale BoNT/A-Injektionen bei BPS-Patienten soll nicht außerhalb von randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudien erfolgen.		D

Statements

Studien zur intraprostatischen BoNT/A-Injektion bei BPS zeigen inkonsistente Ergebnisse. Studien zur Evaluation der intravesikalen BoNT/A-Injektion bei männlichen Patienten mit (ausschließlich) BPS liegen nicht vor. Die Daten aus Studien mit idiopathischer DHA zeigen jedoch eine signifikante Symptomverbesserung.

Hintergrundinformationen

Als invasiv-medikamentöse Therapie muss die **intraprostatische Injektion von Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A)** verstanden werden. Zur Verfügung stehen die Präparate Botox[®] (Allergan Pharmaceuticals), Dysport[®] (Ipsen Biopharm), Xeomin[®] (Merz Pharmaceuticals), Prosigne[®] (Lanzhou Biological Products) und PurTox[®] (Mentor Corporation) [239]. Der Herstellungsprozess dieser Präparate unterscheidet sich, so dass Dosierung, Wirkungsgrad, Wirkdauer und Sicherheitsprofil nicht vergleichbar sind [220]. In bisherigen Studien zur intraprostatischen Anwendung von BoNT/A wurde fast ausschließlich Botox[®] verwendet. Lediglich eine Studie stellt erste Ergebnisse mit Dysport[®] vor [288]. Studien zu Xeomin[®], Prosigne[®] und PurTox[®] existieren nicht. Für keines der Präparate liegt derzeit eine Zulassung zur intraprostatischen Injektion vor. Die Therapie ist daher „off label“.

Patienten mit urodynamisch nachweislicher BOO und LUTS/OAB-Symptomen weisen in nahezu der Hälfte der Fälle eine Detrusorhyperaktivität (DHA) auf [68]. Als eine der Therapieoptionen bei DHA kommt die **intravesikale Injektion von BoNT/A** in Betracht. Bislang untersuchte jedoch keine Studie die Wirksamkeit von intravesikal appliziertem BoNT/A bei Patienten mit BPS. Es muss daher auf Daten zurückgegriffen werden, welche an Patienten mit idiopathischer DHA erhoben wurden. Zwischen den Studien variieren die Zahl der Injektionsstellen und die Dosierung von BoNT/A erheblich. BoNT/A wurde suburothelial oder intramuskulär appliziert. Das Trigonum wurde ausgespart oder miterfasst [239].

Operations- und Wirkprinzip

BoNT/A wurde in den meisten Studien **intraprostatisch** transperineal oder transrektal appliziert [242]. Einige Studien beschreiben eine transurethrale Applikation [159, 213]. Die Wirkungsweise intraprostatisch injizierten BoNT/A ist noch nicht abschließend geklärt. Tierversuche deuten auf eine Reduktion intraprostatischer Sympathikusaktivität mit Aktivierung apoptotischer Prozesse hin [149].

Nach **intravesikaler Applikation** stellt BoNT/A einen Neuromodulator dar, welcher das SNARE-Protein SNAP-25 zerstört und somit die exozytäre Freisetzung von Acetylcholin aus den Efferenzen der Blase verhindert. Dies führt zu einer Relaxation des M. detrusor vesicae. Darüber hinaus soll BoNT/A auch die Freisetzung von ATP und Substance P blockieren und die axonale Expression von Rezeptoren für Capsaicin und Purine reduzieren. BoNT/A beeinflusst auf diese Weise auch den afferenten Schenkel des Miktionsreflexes, was zu einer zentralen Desensibilisierung führt [21, 100].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Angaben zur Veränderung symptomatischer Parameter und Lebensqualität nach **intraprostatischer Injektion von BoNT/A** bei BPS variieren in bisherigen Studien stark: So zeigt die Veränderung des IPSS eine Range von -39% bis -79%. Lediglich eine Studie konnte bislang als randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (RCT) eingestuft werden. Hier zeigt sich an 30 Patienten eine 65%ige Symptomverbesserung im Vergleich zu Placebo [243]. Gepoolte Daten zeigen eine Symptomreduktion von 34% und eine Zunahme der Lebensqualität um 35% [239]. In einer aktuelleren Kohorten-Studie mit Einschluss von 15 Patienten (>55 Jahre) mit symptomatischer BPH und Z.n. ineffektiver medikamentöser Therapie wurde 12 Monate nach transrektaler Injektion von 200 E. BoNT/A eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion des IPSS (-6 Punkte) und von IPSS/Lebensqualität (-3 Punkte) beschrieben [84]. Den signifikan-

ten Ergebnissen obiger Studien stehen Daten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie (RCT, Phase II) von Marberger et al. gegenüber [241], in welche 380 symptomatische BPS-Patienten eingeschlossen und in vier Studienarme (100, 200 und 300 E. Botox[®] gegen NaCl [Placebo]) randomisiert wurden. Die Injektion erfolgte transperineal oder transrektal ohne Lokal-/Anästhesie oder Sedierung. 12 Wochen post injectionem zeigte sich eine signifikante Reduktion des IPSS von -5,5 bis -6,6. Zwischen Verumgruppen und Placebo ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied berechnen. Allein in einer *post hoc* Subgruppenanalyse von BPS-Patienten, welche mit α_1 -Blockern vorbehandelt wurden, zeigte sich 12 Wochen post injectionem ein signifikanter Unterschied bzgl. IPSS zwischen Placebo und 200 E. Botox[®].

Fünf randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zeigten bei männlichen und weiblichen Patienten mit idiopathischer DHA nach **intravesikaler Injektion** von BoNT/A eine signifikante Symptombesserung [51, 100, 121, 323, 363] mit signifikant verbesserter Lebensqualität [100, 121]. In keiner der Studien kann jedoch eine Subgruppe von Patienten mit BPS herausgerechnet werden. Somit existieren keine Daten zur intravesikaler Injektion von BoNT/A bei BPS-Patienten.

Einfluss auf objektive Parameter

Auch die Angaben zur Veränderung der objektiven Parameter nach **intraprostatischer Injektion von BoNT/A** bei BPS variieren in bisherigen Studien stark: Q_{\max} +27% bis +122%, Prostatavolumen -11% bis -61%. Die gepoolte Daten von Mangera et al. zeigen eine Reduktion des Prostatavolumens, PSA-Wertes und Restharns um 21%, 15% und 26% sowie eine Zunahme des Q_{\max} um 32% [239]. In der Kohorten-Studie von de Kort et al. zeigte sich nach transrektaler Injektion von 200 E. BoNT/A eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion des Restharnvolumens (-90 ml) [84]. Die Analyse des Obstruktionsgrades (Schäfer u. Abrams-Griffiths), des Prostatavolumens, des PSA-Wertes und des Q_{\max} ergab keine signifikanten Änderungen. In der Studie von Marberger et al. [241], zeigten sich zwar signifikante Veränderung der Werte für Q_{\max} , Restharn und Prostatavolumen im Vergleich zu Baseline-Werten, doch zwischen Verumgruppen und Placebo ließ sich für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied berechnen. Die angeführten Veränderungen der intraprostatistischen Injektionstherapie gleichen somit einem Placeboeffekt.

Nach **intravesikaler Injektion** von BoNT/A bei männlichen und weiblichen Patienten mit idiopathischer DHA konnte eine signifikante Reduktion der Dranginkontinenzepisoden [51, 100, 121, 323], der Miktionsfrequenz [100, 323], des Dranggefühls [100, 323] und der Nyktu-

rie [100, 121] aufgezeigt werden. Aussagen für BPS-Patienten können jedoch nicht getroffen werden, da in keiner der Studien eine BPS-Subgruppe herausgerechnet werden kann.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen werden nach **intraprostatischer Applikation** Makrohämaturie (14%) und akute Prostatitis (2%) beschrieben [215].

Nach **intravesikaler Applikation** werden akuter Harnverhalt und Bauchpressenmiktion beschrieben. Prädisponierende Faktoren hierfür sind ein vorbestehender Restharn von $\geq 100\text{ml}$ und die Applikation von mehr als 100 E BoNT/A [214].

3.10. Intraprostatische und intravesikale Injektion von dehydriertem Ethanol

		Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
1.	Die intraprostatischen Ethanol-Injektion bei BPS soll nicht außerhalb von randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien erfolgen.	1-	D

Statements

Daten aus randomisierten Placebo-kontrollierten Studien bzw. aussagekräftigen Langzeitbeobachtungen zur intraprostatischen Injektion von dehydriertem Ethanol bei BPS existieren nicht.

Die Studienlage ist derzeit von nur geringem Evidenzniveau.

Die Ergebnisse zwischen den Studien variieren erheblich.

Hintergrundinformationen

Die **intraprostatische Injektion von dehydriertem Ethanol** stellt ein minimal-invasives Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) dar. Alkohol wurde bereits 1930 erstmalig intraprostatisch appliziert. Dehydriertes Ethanol kam erst 1988 im Tierversuch und 1998 beim Menschen zur intraprostatischen Anwendung. Ein Genehmigungsverfahren durch die FDA wurde bereits im Jahr 2000 eingeleitet [320], eine Zulassung steht aber bis zum heutigen Tag aus.

Operations- und Wirkprinzip

Dehydriertes Ethanol wurde in bislang publizierten Studien sowohl transurethral (11 Studien) und transperineal (2 Studien) injiziert. In einer Studie erfolgte die Applikation sowohl transurethral, transperineal oder transrektal. Letztere Studie [217] verwendete dehydriertes Ethanol in Verbindung mit einem Polymer. Das so entstandene Ethanol-Gel soll ein Zurückfließen entlang der Nadel und eine extraprostatische Verbreitung verhindern. Die Injektionsmenge variierte in allen verfügbaren Studien zwischen 2 und 26 ml pro Patient.

Die Wirkungsweise von intraprostatisch injiziertem dehydriertem Ethanol wurde in mehreren Tierversuchen am Hund untersucht. Ethanol verursacht sowohl eine hämorrhagische als

auch ischämische Koagulationsnekrose durch thrombotischen Verschluss lokaler Arteriolen und Venolen [321]. Es finden sich Proteindenaturierung, Zellmembranlyse, Atrophie und Ablation von Prostatagewebe mit Auftreten intraprostatischer Kavitäten 7 Tage post injectionem. Das injizierte Ethanolvolumen korreliert dabei nur mäßig mit dem Ausmaß der Gewebsnekrose [292].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Dehydriertes Ethanol ist neben Botulinumtoxin Typ A für die intraprostatische Injektionstherapie die am besten untersuchte Substanz. Dennoch liegen für diese Substanz und Indikation keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (RCT) vor. Die Wirksamkeit intraprostatisch applizierten Ethanols bei BPS wurde bislang in 14 Studien untersucht [108, 118, 292]. Keine Studie weist ein Evidenzlevel höher als 2 auf. Insgesamt wurden 515 Patienten in Studien eingeschlossen, der Beobachtungszeitraum betrug minimal 12 und maximal 216 Wochen. Die Ergebnisse der einzelnen Studien differieren beträchtlich. Die Verbesserung des IPSS betrug -40% bis -74%. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte bislang nicht nachgewiesen werden [292].

Einfluss auf objektive Parameter

Auch für die objektiven Parameter variieren die Ergebnisse beachtlich: So betrug die Abnahme des Prostatavolumens zwischen -4% und -45%. In einer Studie wurde sogar eine Zunahme des Prostatavolumens um +4% verzeichnet. Die Abnahme des Restharnvolumens variierte zwischen -1% und -99%. Q_{max} veränderte sich um +32% bis +186%. Auch für die objektiven Parameter gilt, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht nachgewiesen werden konnte [292].

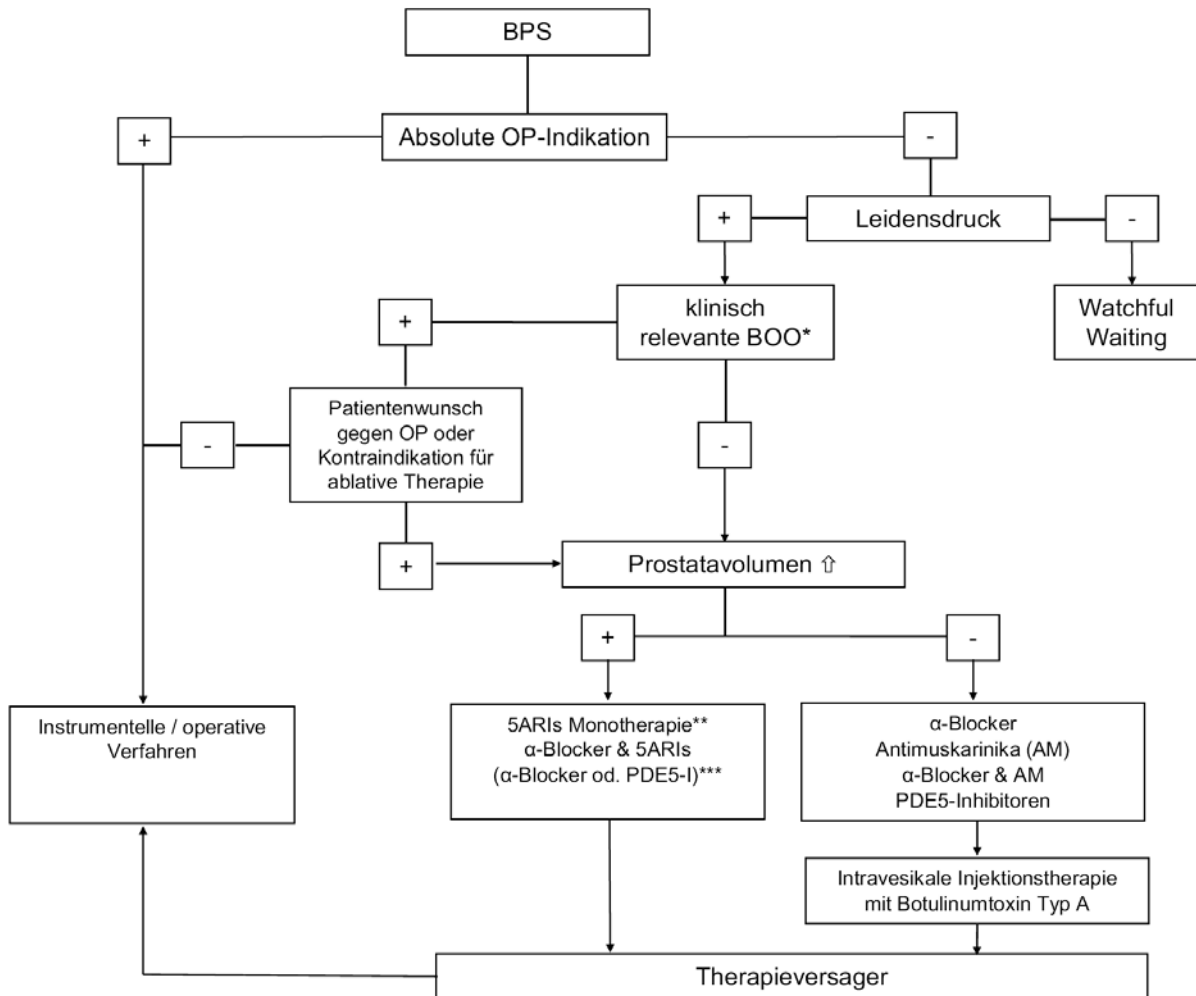
Problematisch erscheint bei Langzeitbeobachtungen die hohe Rate der Studienabbrüche. So wurden von El-Husseiny und Buchholz ursprünglich 56 Patienten eingeschlossen [108]; nach 216 Wochen konnten jedoch nur 14 Patienten (25%) nachuntersucht werden. Die dargestellten Ergebnisse unterliegen daher einer starken Verzerrung und geben nur unzureichend den Langzeiteffekt einer intraprostatischen Ethanol-Injektion bei BPS wider.

Nebenwirkungen

Aus den Publikationen bisheriger Studien zur intraprostatischen Injektion von dehydriertem Ethanol fanden sich u.a. die folgenden Nebenwirkungen: postinterventionelle Makrohämaturie, Infekte, Harnverhalt, Schmerz/Harnrang und, mit geringerer Häufigkeit, retrograde Eja-

kulation, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Dranginkontinenz und Harnröhrenenge [292]. In zwei Fällen wurde von einer Blasennekrose mit notwendiger Zystektomie und Harnableitung berichtet [320]. Im Tierversuch zeigten sich zudem eine periurethrale Nekrose sowie eine Nekrose des Sphinkter urethrae externus und der Blasenmukosa.

4. FlowChart



- * klinisch relevante Obstruktion basierend auf:
- Druckflussmessung ab Schäfer Klasse 3
oder
 - Detrusordickenmessung ab 2mm bei 250 ml Blasenfüllung
- alternativ:
- Kombination aus Qmax, Restharn und Prostatavolumen im Verlauf

** Voraussetzung: Langzeittherapie

*** wenn eine symptomatische Therapie und nicht eine Reduktion der BPS-Progression im Vordergrund steht

Abkürzungsverzeichnis

5-ARI	5 α -Reduktasehemmer
ADAM-Studie	Detrol LA "Add-On" to Alpha-Blocker in Men Studie
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
ALFIN	Alfuzosin and Finasteride and Combination in the Therapy of BPH
ARR	Absolute Risiko Reduktion
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUA	American Urological Association
AUA-SI	American Urological Association Symptom Index Symptomenscore der AUA = International Symptom Score (IPSS)
BoNT/A	Botulinumtoxin Typ A
BOO	Bladder outlet obstruction (Blasenauslassobstruktion)
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
BPH-II	Benigne Prostata Hyperplasie - Impact Index
BPH-IS	Benigne Prostata Hyperplasie - International Score
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BPVP	Bipolare Photoselektive Vaporisation der Prostata
bzw.	beziehungsweise
CAMUS-Studie	"Complementary of Alternative Medicine for Urological Symptoms" - Studie
CCT	cohort controlled trial
cGMP	Cyclisches Guanosin-Monophosphat
CLAP	Contact Laser Ablation of the Prostate (Kontakt-Laserablation der Prostata)
CombAT-Studie	"Combination of Avodart and Tamsulosin" - Studie
DAN-PSS	Danish Prostatic Symptom Score
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	Dihydrotestosteron
EAU	European Association of Urology
ED	Erektile Dysfunktion
EJD	Ejakulationsdysfunktion
ELEP	Eraser-Laser-Enukleationsmethode
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
GAQ	Global Assessment Questionnaire
GITS	Gastrointestinal Therapeutic System
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIFU	Hochintensiv fokussierter Ultraschall
HoBNI	Holmium-Laser-Blasenhalsinzision
HoLAP	Holmium-Laser-Ablation der Prostata
HoLEP	Holmium-Laser-Enukleation der Prostata
HoLRP	Holmium-Laser-Resektion der Prostata

HoLT	Holmium-Laser-Therapie
HTA	Health Technology Assessment
IIEF	International Index of Erectile Function
IIEF-EF	International Index of Erectile Function – Domäne ‚erektile Funktion‘
ILK	Interstitielle Laserkoagulation
IPSS	International Prostate Symptom Score
IPSS-QoL	International Prostate Symptom Score - Quality of Life
IQR	Interquartile Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
KTP	Kaliumtitanylphosphat
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LUTS	Lower urinary tract symptoms
LUTS-Studie	“Lower Urinary Tract Symptoms” - Studie
MD	Mean Difference
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MIQ	Madsen Iversen Questionnaire
ml	Milliliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
MSHQ	Male Sexual Health Questionnaire
MTOPS;	“Medical Therapy of Prostatic Symptoms” - Studie
n	number (Anzahl)
n. a.	nicht angegeben
n. s.	nicht signifikant
Nd:YAG;	Neodymium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
nm	Nanometer
NNT	Number Needed to Treat
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	probability
PCa	Prostatakarzinom
PDE	Phosphodiesterase
Pdetqmax	Detrusordruck zum Zeitpunkt des maximalen Harnstrahls
PkEP	Plasmakinetische E nukleation der Prostata
Pkt.	Punkte
PLESS	“Proscar Long-Term Efficacy and Safety” - Studie
PLFT	ProstaLund Feedback Treatment
PREDICT	“Prospective European Doxazosin and Combination Therapy” -

	Studie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PVP	Photoselektive Vaporisation der Prostata
QH	QuarzHead
Qmax	maximaler Harnfluss
QoL	Quality of Life, Lebensqualität
R-AUR	Risiko für akuten Harnverhalt
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, placebo-kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risk Reduction
s	Sekunde
S3	S3 - Entwicklungsstufe einer Leitlinie
SD	Standard Deviation
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sign.	signifikant
SPI	Symptom Problem Index
SR	Systematischer Review
STEP-Studie	“Saw Palmetto for Treatment of Enlarged Prostates” - Studie
TEAP	Transurethrale Ethanolablation der Prostata
TIMES-Studie	“Tolterodine and Tamsulosin in Men with LUTS Including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety” - Studie
TmLRP	Thulium-Laserresektion der Prostata
TRH	Transrektale Hyperthermie
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TULIP	Transurethrale ultraschallgesteuerte laserinduzierte Prostatektomie
TUMT	Transurethrale Mikrowellentherapie
TUNA	Transurethrale Nadelablation
TUR(P)	Transurethrale Resektion (der Prostata)
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TUT	Transurethrale Thermotherapie
TUVP	Transurethrale Vaporisation der Prostata
u.a.	unter anderem
VA-Coop BPH study	“Veterans Affairs Cooperative Benign Prostatic Hyperplasia” - Studie
VIKTOR-Studie	“Vesicare in Combination with Tamsulosin in Overactive Bladder Residual Symptoms” - Studie
VLAP	Visuelle Laserablation der Prostata
VLAP;	visuelle Laserablation der Prostata
WIT	Wasserinduzierte Thermotherapie
WMD	Weighted mean difference
WW	Watchful Waiting
z.B.	zum Beispiel

Literatur

1. Abrams P, Andersson KE (2007) Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 100: 987-1006
2. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ et al. (2006) Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 175: 999-1004
3. Abrams P, Schafer W, Tammela TL et al. (1999) Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol* 161: 1513-1517
4. Abrams P, Speakman M, Stott M et al. (1997) A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Br J Urol* 80: 587-596
5. Abrams P SW, Tammela TL et al. (1999) Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol* 161: 1513-1517
6. Abrams PH (1977) A double-blind trial of the effects of candicidin on patients with benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 49: 67-71
7. Abrams PH (1978) The urodynamic changes after prostatectomy. *Urol Int* 33: 181
8. Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT et al. (1979) The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* 121: 640-642
9. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B et al. (2009) *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 32: 637-647
10. Agrawal MS, Yadav A, Yadav H et al. (2009) A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*. 25: 474-478
11. Ahmed M, Bell T, Lawrence WT et al. (1997) 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* 79: 181-185
12. Aho TF, Gilling PJ, Kennett KM et al. (2005) 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* 174: 210-214

13. AHRQ. (2004) Agency for Healthcare Research and Quality: Treatments of benign prostatic hyperplasia:
<http://www.cms.hhs.gov/determinationprocess/downloads/id39TA.pdf>.
14. Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM (2007) Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 52: 1456-1463
15. Al-Shukri SH, Deschaseaux P, Kuzmin IV et al. (2000) Early urodynamic effects of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon(R)) in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 3: 195-199
16. Alivizatos G, Ferakis N, Mitropoulos D et al. (2005) Feedback microwave thermotherapy with the ProstaLund Compact Device for obstructive benign prostatic hyperplasia: 12-month response rates and complications. *J Endourol* 19: 72-78
17. Anderson RU, Mobley D, Blank B et al. (1999) Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol* 161: 1809-1812
18. Andersson KE (2011) Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol* 59: 377-386
19. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW et al. (2004) Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 172: 1399-1403
20. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. (2010) Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 362: 1192-1202
21. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ (2006) Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 49: 644-650
22. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A et al. (2007) Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. *J Urol* 177: 1619-1624
23. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. (2003) Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 169: 2253-2256
24. Avins AL, Bent S, Staccone S et al. (2008) A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complement Ther Med* 16: 147-154
25. Bach D (2000) Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 40: 437-443
26. Bach T, Herrmann TR, Ganzer R et al. (2007) RevoLix vaporesction of the prostate: initial results of 54 patients with a 1-year follow-up. *World J Urol* 25: 257-262

27. Bach T, Herrmann TR, Haecker A et al. (2009) Thulium:yttrium-aluminium-garnet laser prostatectomy in men with refractory urinary retention. *BJU Int* 104: 361-364
28. Bach T, Muschter R, Sroka R et al. (2012) Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. *Eur Urol* 61: 317-325
29. Bach T, Netsch C, Haecker A et al. (2010) Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. *World J Urol* 28: 39-43
30. Bach T, Netsch C, Pohlmann L et al. (2011) Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol* 186: 2323-2327
31. Bach T, Wendt-Nordahl G, Michel MS et al. (2009) Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate. *World J Urol* 27: 541-545
32. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH (1981) The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol* 53: 613-616
33. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H et al. (2008) Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 27: 226-230
34. Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al. (2011) Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA* 306: 1344-1351
35. Barry MJ, Williford WO, Chang Y et al. (1995) Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 154: 1770-1774
36. Bechara A, Romano S, Casabe A et al. (2008) Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 5: 2170-2178
37. Bent S, Kane C, Shinohara K et al. (2006) Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 354: 557-566
38. Berges R (2007) Diskussion um IQWiG-Vorbericht zur BPS-Behandlung. Sind die neuen Verfahren nicht besser als die Standard-OP? *MMW Fortschr.Med* 149: 6-7
39. Berges R, Dreikorn K, Höfner K et al. (2009) Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS): Leitlinien der Deutschen Urologen. *Urologe A* 48: 1356-1360, 1362-1354
40. Berges R, Dreikorn K, Höfner K et al. (2009) Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS): Leitlinien der Deutschen Urologen. *Urologe A* 48: 1503-1516

41. Berges RR, Kassen A, Senge T (2000) Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int* 85: 842-846
42. Berges RR, Pientka L (1999) Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 36 Suppl 3: 21-27
43. Berges RR, Pientka L, Hofner K et al. (2001) Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 39: 682-687
44. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ et al. (1995) Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet* 345: 1529-1532
45. Biester K, Skipka G, Jahn R et al. (2012) Systematic review of surgical treatments for benign prostatic hyperplasia and presentation of an approach to investigate therapeutic equivalence (non-inferiority). *BJU Int* 109: 722-730
46. Bosch JL (1997) Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 158: 2034-2044
47. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P et al. (2010) A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 105: 964-969
48. Bouza C, Lopez T, Magro A et al. (2006) Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urol* 6: 14
49. BQS. (2003) Qualitätsreport Prostataresektion: <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/prostataresektion>.
50. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR (2006) M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 875-880
51. Brubaker L, Richter HE, Visco A et al. (2008) Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 180: 217-222
52. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG et al. (1998) 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* 159: 1588-1593; discussion 1593-1584
53. Bryan NP, Hastie KJ, Chapple CR (2000) 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* 38: 265-271
54. Bschiepfer T, Schukowski K, Weidner W et al. (2007) Expression and distribution of cholinergic receptors in the human urothelium. *Life Sci* 80: 2303-2307

55. Buck AC, Cox R, Rees RW et al. (1990) Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Urol* 66: 398-404
56. Burke N, Whelan JP, Goeree L 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* 75: 1015-1022
57. Campo B, Bergamaschi F, Corrada P et al. (1997) Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 49: 847-850
58. Cannon A, de Wildt M, Abrams PH et al. (1995) Urodynamics and laser prostatectomy. *World J Urol* 13: 134-136
59. Capitan C, Blazquez C, Martin MD et al. (2011) GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol* 60: 734-739
60. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G et al. (1996) Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 29: 231-240; discussion 241-232
61. Castro JE (1973) The effect of prostatectomy on the symptoms and signs of benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 45: 428-431
62. Cavarretta L, Scremin E, Cucciarre G et al. (2003) High-energy microwave thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 71: 10-15
63. Chang DF CJ (2005) Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 31: 664-673
64. Chapple C, Al-Shurki SH, Gattegno B et al. (2005) Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol* 4 (Suppl.): 33-44
65. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ et al. (1994) A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 74: 50-56
66. Chapple CR, Christmas TJ, Milroy EJ (1990) A twelve-week placebo-controlled study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction. *Urol Int* 45 Suppl 1: 47-55
67. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL et al. (2011) Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 59: 342-352

68. Chapple CR, Roehrborn CG (2006) A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 49: 651-658
69. Chapple CR, Stott M, Abrams PH et al. (1992) A 12-week placebo-controlled double-blind study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 70: 285-294
70. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T et al. (2001) The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 21: 243-248
71. Chiang PH, Chen CH, Kang CH et al. (2010) GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med* 42: 624-629
72. Choe JM, Sirls LT (1996) High-energy visual laser ablation of the prostate in men with urinary retention: pressure-flow analysis. *Urology* 48: 584-588
73. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H et al. (2007) A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine* 14: 568-579
74. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R (2003) Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol* 17: 103-107
75. Clarke M, Oxman AD (2002) Assessment of study quality. In: (Hrsg) *Cochrane reviewers' handbook* 4.1.5 section 6. Cochrane Library. Issue 4, Oxford: Update Software
76. Corica AP, Larson BT, Sagaz A et al. (2004) A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. *BJU Int* 93: 346-348
77. Cornu JN, Cussenot O, Haab F et al. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 58: 450-456
78. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD et al. (2006) Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 175: 1422-1426; discussion 1426-1427
79. Cummings JM, Parra RO, Boullier JA (1995) Laser prostatectomy: initial experience and urodynamic follow-up. *Urology* 45: 414-418; discussion 418-420

80. d'Ancona FC, Francisca EA, Hendriks JC et al. (1998) The predictive value of baseline variables in the treatment of benign prostatic hyperplasia using high-energy transurethral microwave thermotherapy. *Br J Urol* 82: 808-813
81. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP et al. (1997) 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* 158: 120-125
82. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP et al. (1998) Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol* 81: 259-264
83. Dahlstrand C, Grundtman S, Pettersson S (1997) High-energy transurethral microwave thermotherapy for large severely obstructing prostates and the use of biodegradable stents to avoid catheterization after treatment. *Br J Urol* 79: 907-909
84. de Kort LM, Kok ET, Jonges TN et al. (2012) Urodynamic Effects of Transrectal Intraprostatic Ona botulinum Toxin A Injections for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 80: 889-893
85. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S et al. (2001) EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 40: 256-263; discussion 264
86. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K et al. (1996) High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 156: 97-101; discussion 101-102
87. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K et al. (1996) Pressure-flow study analyses in patients treated with high energy thermotherapy. *J Urol* 156: 1428-1433
88. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL et al. (2003) Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 92: 713-718
89. de Mey C (1998) Cardiovascular effects of alpha-blockers for the treatment of symptomatic BPH. *Eur Urol* 34: 18-28
90. de Nunzio C, Franco G, Rocchegiani A et al. (2003) The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction. *J Urol* 169: 535-539
91. De Nunzio C, Miano R, Trucchi A et al. (2008) Finasteride for prostatic disease: an updated and comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4: 1561-1568
92. de Wildt MJ, Te Slaa E, Rosier PF et al. (1995) Urodynamic results of laser treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. Can outlet obstruction be relieved? *J Urol* 154: 174-180
93. de Wildt MJ, Witjes WP, Rosier PF et al. (1995) A urodynamic view on watchful waiting in patients with benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 14: 566

94. Debruyne F, Boyle P, Calais da Silva F et al. (2004) [Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients--PERMAL study subset analysis]. *Prog Urol* 14: 326-331
95. Debruyne F, Koch G, Boyle P et al. (2002) 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* 41: 497-506; discussion 506-497
96. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D et al. (1998) Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol* 34: 169-175
97. Descazeaud A, Robert G, Azzousi AR et al. (2009) Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. *BJU Int* 103: 1162-1165
98. Dineen MK, Shore ND, Lumerman JH et al. (2008) Use of a temporary prostatic stent after transurethral microwave thermotherapy reduced voiding symptoms and bother without exacerbating irritative symptoms. *Urology* 71: 873-877
99. Djavan B, Chapple C, Milani S et al. (2004) State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 64: 1081-1088
100. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW et al. (2010) Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 184: 2416-2422
101. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al. (2010) Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 183: 1092-1097
102. Dorflinger T, Jensen FS, Krarup T et al. (1992) Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* 26: 333-338
103. Drake MJ, Harvey IJ, Gillespie JI et al. (2005) Localized contractions in the normal human bladder and in urinary urgency. *BJU Int* 95: 1002-1005
104. Dreikorn K (2005) Complementary and alternative medicine in urology. *BJU Int* 96: 1177-1184
105. Dreikorn K, Berges R, Pientka L et al. (2002) [Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. Current evidence-based evaluation]. *Urologe A* 41: 447-451

106. Dunsmuir WD, McFarlane JP, Tan A et al. (2003) Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 6: 182-186
107. Edwards L, Powell C (1982) An objective comparison of transurethral resection and bladder neck incision in the treatment of prostatic hypertrophy. *J Urol* 128: 325-327
108. El-Husseiny T, Buchholz N (2011) Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *J Endourol* 25: 477-480
109. Elmansy HM, Elzayat E, Elhilali MM (2010) Holmium laser ablation versus photoselective vaporization of prostate less than 60 cc: long-term results of a randomized trial. *J Urol* 184: 2023-2028
110. Elzayat E, Habib E, Elhilali M (2006) Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 175: 1428-1432
111. Elzayat EA, Al-Mandil MS, Khalaf I et al. (2009) 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* 182: 133-138
112. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM (2005) Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology* 66: 789-793
113. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM (2005) Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new "gold standard". *Urology* 66: 108-113
114. Eri LM, Tveter KJ (1993) A prospective, placebo-controlled study of the antiandrogen Casodex as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 150: 90-94
115. Eri LM, Tveter KJ (1993) A prospective, placebo-controlled study of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 150: 359-364
116. European Medicines Agency (2010) Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium. Natural Health Products Ingredients Database. Monograph. Report No.: EMA/HMPC/508013/2007.
117. Fagerstrom T, Nyman CR, Hahn RG (2010) Bipolar transurethral resection of the prostate causes less bleeding than the monopolar technique: a single-centre randomized trial of 202 patients. *BJU Int* 105: 1560-1564
118. Faruque MS, Alam MK, Ullah MA et al. (2012) Evaluation of transurethral ethanol ablation of prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Mymensingh Med J* 21: 265-269
119. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. (1998) 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic

- hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 160: 12-16; discussion 16-17
120. Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C et al. (2001) Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 165: 1533-1538
 121. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M et al. (2009) Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 181: 2608-2615
 122. Fourcade RO, Vallancien G (2000) Morbidity of endoscopic prostatic resection: 3-month prospective study. *Prog Urol* 10: 48-52
 123. Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JC et al. (2000) A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results. *Eur Urol* 38: 569-575
 124. Francisca EA, Keijzers GB, d'Ancona FC et al. (1999) Lower-energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up results of a multicenter international study. *World J Urol* 17: 279-284
 125. Franco G, De Nunzio C, Minardi V et al. (2004) Patients with bladder outlet obstruction who refuse treatment show no clinical and urodynamic change after long-term follow-up. *Arch Ital Urol Androl* 76: 6-10
 126. Fraundorfer MR, Gilling PJ (1998) Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *Eur Urol* 33: 69-72
 127. Freyer PJ (1905) Total Enucleation of the Prostate for Radical Cure of Enlargement of That Organ: With a Review of 206 Cases of the Operation. *Br Med J* 2: 871-875
 128. Friebe RW, Lin HC, Hinh PP et al. (2010) The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J Androl* 12: 500-508
 129. Friebe RW, Lin HC, Hinh PP et al. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J Androl* 12: 500-508
 130. Fu WJ, Zhang X, Yang Y et al. (2010) Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporesction of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology* 75: 194-199
 131. Gacci M, Corona G, Salvi M et al. (2012) A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 61: 994-1003
 132. Gacci M, Vittori G, Tosi N et al. (2012) A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin

- 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 9: 1624-1633
133. Gallucci M, Puppo P, Perachino M et al. (1998) Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol* 33: 359-364
 134. Gemeinhardt C. (2011) Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.) in Complementary and Alternative Medicine: <http://integrativeinsight.wordpress.com/2011/04/20/stinging-nettle-urtica-dioica-l-in-complementary-and-alternative-medicine/>.
 135. Gemeinsamer Bundesausschuss 'G-BA' (2010) Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms. Abschlussbericht.
 136. Gerber GS, Contreras BA, Zagaja GP et al. (1997) Doxazosin in men with lower urinary tract symptoms: urodynamic evaluation at 15 months. *Urology* 50: 229-233
 137. Gerber GS, Kim JH, Contreras BA et al. (1996) An observational urodynamic evaluation of men with lower urinary tract symptoms treated with doxazosin. *Urology* 47: 840-844
 138. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC et al. (2001) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 58: 960-964; discussion 964-965
 139. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT et al. (1998) Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 51: 1003-1007
 140. Gesenberg A, Sintermann R (1998) Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. *J Urol* 160: 72-76
 141. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Pickard RS (2005) A prospective randomized trial comparing transurethral prostatic resection and clean intermittent self-catheterization in men with chronic urinary retention. *BJU Int* 96: 93-97
 142. Gill HS, Kabalin JN (1993) Urodynamic evaluation of patients in a randomized study of transurethral resection versus laser prostatectomy: pre-operative and one year follow-up. *Neurourol Urodyn* 12: 372
 143. Gillig PJ, Cass CB, Cresswell MD et al. (1996) Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 47: 48-51
 144. Gillig PJ, Cass CB, Malcolm A et al. (1998) 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* 51: 573-577

145. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR et al. (1995) Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol* 9: 151-153
146. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR (2000) Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol* 14: 757-760
147. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M et al. (1999) Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol* 162: 1640-1644
148. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ et al. (2012) Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int* 109: 408-411
149. Gorgal T, Charrua A, Silva JF et al. (2012) Expression of apoptosis-regulating genes in the rat prostate following botulinum toxin type A injection. *BMC Urol* 12: 1-7
150. Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo AS et al. (1999) Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* 17: 274-278
151. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M et al. (2007) Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 177: 1419-1422
152. Guazzoni G, Bergamaschi F, Montorsi F et al. (1993) Prostatic UroLume Wallstent for benign prostatic hyperplasia patients at poor operative risk: clinical, uroflowmetric and ultrasonographic patterns. *J Urol* 150: 1641-1646; discussion 1646-1647
153. Guazzoni G, Montorsi F, Coulange C et al. (1994) A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. *Urology* 44: 364-370
154. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R et al. (2006) 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* 97: 85-89
155. Guyatt G, Drummond R, *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice.*, ed. Series. 2002, Chicago, IL: American Medical Association (AMA Press). 55-154.
156. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64: 395-400
157. Habib FK, Wyllie MG (2004) Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 7: 195-200

158. Hamann MF, Naumann CM, Seif C et al. (2008) Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up. *Eur Urol* 54: 902-907
159. Hamidi Madani A, Enshaei A, Heidarzadeh A et al. (2013) Transurethral intraprostatic Botulinum toxin-A injection: a novel treatment for BPH refractory to current medical therapy in poor surgical candidates. *World J Urol* 31: 235-239
160. Harbour R, Miller J (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 323: 334-336
161. Hashim H, Elhilali M, Bjerklund Johansen TE et al. (2007) The immediate and 6-mo reproducibility of pressure-flow studies in men with benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 52: 1186-1193
162. Hauser S, Rogenhofer S, Ellinger J et al. (2012) Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urol Int* 88: 390-394
163. Hedlund H, Andersson KE (1988) Effects of prazosin and carbachol in patients with benign prostatic obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 22: 19-22
164. Hedlund H, Andersson KE, Ek A (1983) Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol* 130: 275-278
165. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G (2007) Technique and short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. *Eur Urol* 52: 1632-1637
166. Hellstrom P, Lukkarinen O, Kontturi M (1986) Bladder neck incision or transurethral electroresection for the treatment of urinary obstruction caused by a small benign prostate? A randomized urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 20: 187-192
167. Herschorn S, Jones JS, Oelke M et al. (2010) Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 75: 1149-1155
168. Hill B, Belville W, Bruskewitz R et al. (2004) Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 171: 2336-2340
169. Hindley RG, Mostafid AH, Brierly RD et al. (2001) The 2-year symptomatic and urodynamic results of a prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy vs transurethral resection of the prostate. *BJU Int* 88: 217-220
170. Hochreiter W, Hugonnet C, Studer UE (1999) [Transurethral resection of the prostate with the Holmium contact laser. Progress in treatment of benign prostatic hypertrophy?]. *Urologe A* 38: 156-161

171. Horasanli K, Silay MS, Altay B et al. (2008) 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* 71: 247-251
172. Horninger W, Janetschek G, Watson G et al. (1997) Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? *Prostate* 31: 255-263
173. Huidobro C, Larson B, Mynderse S et al. (2009) Characterizing Prostiva RF treatments of the prostate for BPH with gadolinium-enhanced MRI. *ScientificWorldJournal* 9: 10-16
174. Hung CT, Lin AT, Chen KK et al. (1995) The subjective assessment and pressure-flow study of outcome of surgical treatment for patients with prostatism and high voiding pressure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 56: 186-191
175. Iori F, Franco G, Leonardo C et al. (2008) Bipolar transurethral resection of prostate: clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 71: 252-255
176. IQWiG (2008) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Abschlussbericht Auftrag N04-01. https://www.iqwig.de/download/N04-01_Abschlussbericht_Nichtmedikamentoesse_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_de_BPH.pdf
177. IQWiG (2005) Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Berichtsplan. https://www.iqwig.de/download/N04-01_Berichtsplan_Nichtmedikamentoesse_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_der_benignen_Prostatahyperplasie.pdf
178. Isaacs JT (1990) Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl* 3: 1-7
179. Issa MM (2008) Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol* 22: 1587-1595
180. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. (1997) Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 158: 481-487
181. James MJ, Harriss DR, Ceccherini A et al. (1995) A urodynamic study of laser ablation of the prostate and a comparison of techniques. *Br J Urol* 76: 179-183
182. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC et al. (1991) Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 337: 1457-1461
183. Jensen KM, Jorgensen JB, Mogensen P (1988) Urodynamics in prostatism. I. Prognostic value of uroflowmetry. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 114: 63-71

184. Jensen KM, Jorgensen TB, Mogensen P (1996) Long-term predictive role of urodynamics: an 8-year follow-up of prostatic surgery for lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 78: 213-218
185. Johnson TMJ B-WJ, Ashford-Works C, Clarke MK, Fowler L, Williams ME. (1998) Promoting help-seeking behavior for urinary incontinence. *Journal of Applied Gerontology* 17: 419-441
186. Jung P, Schäfer W, Jakse G (1995) Visual laser ablation of the prostate. Efficacy according to prostate size evaluated by urodynamics and compared to TUR. *Neurourol Urodyn* 14: 570
187. Jüni P, Altman DG, Egger M (2001) Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M., Davey Smith G., Altman D.G. (Hrsg) *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. BMJ Books, London 87- 26
188. Kabalin JN, Gill HS, Bite G et al. (1995) Comparative study of laser versus electrocautery prostatic resection: 18-month followup with complex urodynamic assessment. *J Urol* 153: 94-97
189. Kadow C, Abrams PH (1986) A double-blind trial of the effect of beta-sitosterol glucoside (WA184) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 12: 187-189
190. Kaplan SA, Chiou RK, Morton WJ et al. (1995) Long-term experience utilizing a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: the Titan stent. North American Titan Stent Study Group. *Urology* 45: 234-240
191. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE (2007) Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 51: 1717-1723
192. Kaplan SA, He W, Koltun WD et al. (2012) Solifenacin Plus Tamsulosin Combination Treatment in Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Outlet Obstruction: A Randomized Controlled Trial. *Eur Urol* 63: 158-165
193. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P et al. (2011) Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65: 487-507
194. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65: 487-507
195. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. (2006) Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 296: 2319-2328

196. Kaplan SA WK, Te AE (2005) Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 174: 2273-2276
197. Karaman MI, Kaya C, Ozturk M et al. (2005) Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol* 19: 734-737
198. Katz IR, Sands LP, Bilker W et al. (1998) Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 46: 8-13
199. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E et al. (2007) The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int* 99: 845-848
200. Keast JR, Kawatani M, De Groat WC (1990) Sympathetic modulation of cholinergic transmission in cat vesical ganglia is mediated by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Am J Physiol* 258: R44-50
201. Kedia GT, Uckert S, Jonas U et al. (2008) The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 26: 603-609
202. Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM et al. (2000) 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: 74-78
203. Keoghane SR, Sullivan ME, Doll HA et al. (2000) Five-year data from the Oxford Laser Prostatectomy Trial. *BJU Int* 86: 227-228
204. Kim TS, Choi S, Rhew HY et al. (2006) Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC, TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean Journal of Urology* 47: 13-19
205. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al. (2003) Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 61: 119-126
206. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B (1997) A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br J Urol* 80: 427-432
207. Kortmann BBM FD, Kiemeny LALM, Wijkstra H, de la Rosette JJMCH (2003) Urodynamic effects of alpha-blockers: a review of clinical trials. *Urology* 62: 1-9
208. Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE (2010) Holmium laser enucleation of the prostate for prostates larger than 175 grams. *J Endourol* 24: 433-437
209. Kuntz RM (2006) Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 49: 961-969

210. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K et al. (2004) Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 172: 1012-1016
211. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA (2008) 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* 53: 160-166
212. Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ (2008) Das GRADE-System. Ein internationaler Ansatz zur Vereinheitlichung der Graduierung von Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien. *Internist (Berl)* 49: 673-680
213. Kuo HC (2005) Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 65: 670-674
214. Kuo HC, Liao CH, Chung SD (2010) Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 58: 919-926
215. Kuo HC, Liu HT (2009) Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 43: 206-211
216. Larsen EH, Dorflinger T, Gasser TC et al. (1987) Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hypertrophy. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 104: 83-86
217. Larson BT, Netto N, Huidobro C et al. (2006) Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *ScientificWorldJournal* 6: 2474-2480
218. Lee J, Andriole G, Avins A et al. (2009) Redesigning a large-scale clinical trial in response to negative external trial results: the CAMUS study of phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Clin Trials* 6: 628-636
219. Lee KM CM, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HE, Lee TL, Park WH (2005) Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 174: 1334-1338
220. Leippold T, Reitz A, Schurch B (2003) Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 44: 165-174
221. Leonardi R (2009) Preliminary results on selective light vaporization with the side-firing 980 nm diode laser in benign prostatic hyperplasia: an ejaculation sparing technique. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 12: 277-280

222. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. (1996) The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 335: 533-539
223. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G et al. (2009) Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 6: 544-552
224. Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S et al. (2007) Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms--long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol* 39: 1137-1146
225. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C et al. (2005) Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms--a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 23: 139-146
226. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J et al. (2008) Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 12: iii, ix-x, 1-146, 169-515
227. Lourenco T, Pickard R, Vale L et al. (2008) Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 337: a449
228. Lourenco T, Pickard R, Vale L et al. (2008) Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj* 337: a1662
229. Lourenco T, Shaw M, Fraser C et al. (2010) The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 28: 23-32
230. Lukacs B, Loeffler J, Bruyere F et al. (2012) Photoselective Vaporization of the Prostate with GreenLight 120-W Laser Compared with Monopolar Transurethral Resection of the Prostate: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol* 61: 1165-1173
231. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A et al. (2008) Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 83: 1002-1010
232. Macdonald R, Ishani A, Rutks I et al. (2000) A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 85: 836-841

233. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I et al. (2012) Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 109: 1756-1761
234. Madersbacher S, Marberger M (1999) Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 83: 227-237
235. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J et al. (2007) The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 51: 1522-1533
236. Malloy BJ, Price DT, Price RR et al. (1998) Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 160: 937-943
237. Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J (2009) Bipolar transurethral resection of the prostate: the 'golden standard' reclaims its leading position. *Curr Opin Urol* 19: 26-32
238. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ (2009) Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 56: 798-809
239. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A et al. (2011) Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 60: 784-795
240. Manieri C, Tubaro A, Trucchi A et al. (1995) Urodynamic evaluation of high energy transurethral microwave thermotherapy (v. 2.5) in the treatment of BPH. *Urologica* 5: 127
241. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B et al. (2013) A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 63: 496-503
242. Marchal C, Perez JE, Herrera B et al. (2012) The use of Botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 31: 86-92
243. Maria G, Brisinda G, Civello IM et al. (2003) Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 62: 259-264; discussion 264-255
244. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA et al. (2009) Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology* 74: 1318-1322
245. Martorana G, Giberti C, Di Silverio F et al. (1997) Effects of short-term treatment with the alpha 1-blocker alfuzosin on urodynamic pressure/flow parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 32: 47-53

246. Masood S, Djaladat H, Kouriefs C et al. (2004) The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 94: 1271-1274
247. Matsui R, Motomura D, Karasawa H et al. (2000) Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9579-9584
248. Matsuta Y, Ichioka K, Terada N et al. (2003) [Interstitial laser coagulation for benign prostatic hyperplasia: clinical results of the Indigo diode laser system]. *Hinyokika Kiyo* 49: 195-200
249. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al. (2007) Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 69: 91-96
250. Mattiasson A WL, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, Ageheim H. (2007) Five-year follow-up of Feedback Microwave Thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. . *Urology* 69:: 91-97
251. McConnell J, Abrams P, Denis L et al. (2006) 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. In: McConnell J., Abrams P., Denis L. et al. (Hrsg) *Male lower urinary tract dysfunction. Evaluation and Management*. Health Publications, Paris 387-398
252. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. (1998) The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med* 338: 557-563
253. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. (2003) The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 349: 2387-2398
254. McNeill SA DPea (1999) Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled. *BJU Int* 84: 622-627
255. McNicholas T, Kirby R (2011) Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Clin Evid (Online)* 2011: online
256. McVary K, Roehrborn C, Avins A et al. (2010) American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf>.
257. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr. et al. (2007) Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary

- tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 177: 1071-1077
258. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 185: 1793-1803
259. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al. (2011) Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 185: 1793-1803
260. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E et al. (1999) Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol* 162: 376-382
261. Metzker H (1996) Wirksamkeit eines Sabal-Urtica-Kombinationspräparates bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). *Urologe B* 36: 292-300
262. Meyhoff HH, Gleason DM, Bottaccini MR (1989) The effects of transurethral resection on the urodynamics of prostatism. *J Urol* 142: 785-789
263. Meyhoff HH, Nordling J, Hald T (1984) Urodynamic evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 18: 27-35
264. Michel MC BHea (1998) Tamsulosin: real life clinical experience in 19,365 patients. *Eur Urol* 34: 37-45
265. Michel MC BR, Dreikorn K, Madersbacher S, Muschter R (2007) Konservative Behandlung des benignen Prostatasyndroms. *Deutsches Ärzteblatt* 104: A 2354-2358
266. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU et al. (1998) Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1: 332-335
267. Michel MC PN, Höfner K (2006) Was bedeutet das „intraoperative floppy iris“ Syndrom für den Urologen? *Urologe A* 45: 1547-1548
268. Michel MC, Vrydag W (2006) Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2: S88-119
269. Millin T (1945) Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet* 2: 693-696
270. Minardi D, Galosi AB, Yehia M et al. (2004) Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. *Arch Ital Urol Androl* 76: 11-18
271. Minardi D, Garofalo F, Yehia M et al. (2001) Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int* 66: 89-93
272. Montorsi F, Naspro R, Salonia A et al. (2004) 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* 172: 1926-1929
273. Moody JA, Lingeman JE (2001) Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. *J Urol* 165: 459-462
274. Mottet N, Anidjar M, Bourdon O et al. (1999) Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 13: 127-130
275. Muschter R, Whitfield H (1999) Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 35: 147-154
276. Nandigama R, Bonitz M, Papadakis T et al. (2010) Muscarinic acetylcholine receptor subtypes expressed by mouse bladder afferent neurons. *Neuroscience* 168: 842-850
277. Naslund MJ, Miner M (2007) A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 29: 17-25
278. Naspro R, Suardi N, Salonia A et al. (2006) Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 50: 563-568
279. Nawrocki JD, Bell TJ, Lawrence WT et al. (1997) A randomized controlled trial of transurethral microwave thermotherapy. *Br J Urol* 79: 389-393
280. Neal DE, Ramsden PD, Sharples L et al. (1989) Outcome of elective prostatectomy [see comments]. *Bmj* 299: 762-767
281. Netsch C, Bach T, Pohlmann L et al. (2012) Comparison of 120-200 W 2 mum thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. *J Endourol* 26: 224-229
282. Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR et al. (2012) 120-W 2-microm thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. *BJU Int* 110: 96-101
283. NICE. (2010) National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of lower urinary tract symptoms in men & Appendices A - H: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48554/48554.pdf>.
284. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al. (2011) Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 108: 388-394
285. Nickel JC, Shoskes D, Roehrborn C et al. (2008) Nutraceuticals in Prostate Disease: The Urologist's Role. *Rev Urol* 10: 192-206
286. Nielsen H (1988) Transurethral prostatomy versus transurethral prostatectomy in benign prostatic hypertrophy. a prospective randomised study. *British Journal of Urology* 61: 435-438

287. Nielsen KK, Kromann-Andersen B, Poulsen AL et al. (1994) Subjective and objective evaluation of patients with prostatism and infravesical obstruction treated with both intraprostatic spiral and transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 13: 13-19
288. Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H et al. (2010) Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol* 44: 151-157
289. Nishino Y, Masue T, Miwa K et al. (2006) Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* 97: 747-751, discussion 751
290. Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC (2002) Cost-effectiveness of new treatments for benign prostatic hyperplasia: results of a randomized trial comparing the short-term cost-effectiveness of transurethral interstitial laser coagulation of the prostate, transurethral microwave thermotherapy and standard transurethral resection or incision of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 36: 286-295
291. Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC (2002) Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized, controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 90: 853-862
292. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. (2012) Guidelines on management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). In: Office Members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines (Hrsg) EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012.
293. Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. (2012) Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 61: 917-925
294. Oesterling JE, Kaplan SA, Epstein HB et al. (1994) The North American experience with the UroLume endoprosthesis as a treatment for benign prostatic hyperplasia: long-term results. The North American UroLume Study Group. *Urology* 44: 353-362
295. Ou R, You M, Tang P et al. (2010) A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology* 76: 958-961
296. Özbey I, Aksoy Y, Polat O et al. (1999) Effects of doxazosin in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic assessment. *Int Urol Nephrol* 31: 471-479
297. Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB et al. (2012) GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year

- randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int* 110: 1184-1189
298. Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB et al. (2012) GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int*
299. Razzaghi MR, Habibi G, Djavid GE et al. (2007) Laser prostatectomy versus transurethral resection of prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Saudi Med J* 28: 68-72
300. Reich O, Bachmann A, Siebels M et al. (2005) High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol* 173: 158-160
301. Reich O, Gratzke C, Bachmann A et al. (2008) Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 180: 246-249
302. Reich O, Gratzke C, Stief CG (2006) Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 49: 970-978; discussion 978
303. Riehm M, Knes JM, Heisey D et al. (1995) Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 45: 768-775
304. Rieken M, Ebinger MN, Bonkat G et al. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World J Urol* 28: 53-62
305. Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat G et al. (2010) Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World J Urol* 28: 53-62
306. Rigatti L, Naspro R, Salonia A et al. (2006) Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? *Urology* 67: 1193-1198
307. Risi O, Blefari F, Ghilardi M et al. (1995) Urodynamic and echographic effects of finasteride and terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologica* 5: 184
308. Roehrborn CG (2005) Acute urinary retention: risks and management. *Rev Urol* 7 Suppl 4: S31-41
309. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P et al. (2011) Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int* 107: 946-954
310. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P et al. (2011) Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign

- prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int* 107: 946-954
311. Roehrborn CG, Burkhard FC, Bruskewitz RC et al. (1999) 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* 162: 92-97
 312. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. (2008) Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 72: 1061-1067
 313. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A et al. (2008) Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J.Urol.* 180: 1228-1234
 314. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. (2010) The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 57: 123-131
 315. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ et al. (1989) Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 320: 1120-1124
 316. Rosario DJ, Woo H, Potts KL et al. (1997) Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br J Urol* 80: 579-586
 317. Ruzat R, Seitz M, Wyler SF et al. (2008) GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol* 54: 893-901
 318. Ruzat R, Wyler S, Forster T et al. (2007) Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol* 51: 1031-1038; discussion 1038-1041
 319. Ruzat R, Wyler S, Seifert HH et al. (2006) Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. *Eur Urol* 50: 1040-1049; discussion 1049
 320. Saemi AM, Folsom JB, Plante MK (2008) Injection therapy for prostatic disease: A renaissance concept. *Indian J Urol* 24: 329-335
 321. Saemi AM, Plante MK (2008) Injectables in the prostate. *Curr Opin Urol* 18: 28-33
 322. Safarinejad MR (2005) *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb.Pharmacother* 5: 1-11

323. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P (2007) Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 177: 2231-2236
324. Saito H, Yamada T, Oshima H et al. (1999) A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 12: 525-536.
325. Saporta L, Aridogan IA, Erlich N et al. (1996) Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study. *Eur Urol* 29: 439-445
326. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M et al. (2008) Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 82: 270-275
327. Schäfer W, Tammela TL, Barrett DM et al. (1999) Continued improvement in pressure-flow parameters in men receiving finasteride for 2 years Finasteride Urodynamics Study Group *Urology* 54: 278-283
328. Schneider T, Ruebben H (2004) Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months. *Urologe A* 43: 302-306
329. Seitz M, Sroka R, Gratzke C et al. (2007) The diode laser: a novel side-firing approach for laser vaporisation of the human prostate--immediate efficacy and 1-year follow-up. *Eur Urol* 52: 1717-1722
330. Seki N, Naito S (2007) Instrumental treatments for benign prostatic obstruction. *Curr Opin Urol* 17: 17-21
331. Seki N, Nomura H, Yamaguchi A et al. (2008) Effects of photoselective vaporization of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 180: 1024-1028; discussion 1028-1029
332. Shah DK, Paul EM, Badlani GH et al. (2003) 11-year outcome analysis of endourethral prosthesis for the treatment of recurrent bulbar urethral stricture. *J Urol* 170: 1255-1258
333. Shao Q, Zhang FB, Shang DH et al. (2009) [Comparison of holmium and thulium laser in transurethral enucleation of the prostate]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology* 15: 346-349
334. Shore ND, Dineen MK, Saslawsky MJ et al. (2007) A temporary intraurethral prostatic stent relieves prostatic obstruction following transurethral microwave thermotherapy. *J.Urol.* 177: 1040-1046

335. Siami P, Roehrborn CG, Barkin J et al. (2007) Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemp.Clin Trials* 28: 770-779
336. Sirls LT, Ganabathi K, Zimmern PE et al. (1993) Transurethral incision of the prostate: an objective and subjective evaluation of long-term efficacy. *J Urol* 150: 1615-1621
337. Sivkov AV, Egorov AA, Romikh VV et al. (2002) [Urodynamic criteria of predicting efficacy of therapy with alpha1-adrenergic blockaders in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Urologiia* 13-22
338. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G et al. (2008) Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol* 22: 2333-2340
339. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG et al. (2006) Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 67: 84-88
340. Soekeland J, Albrecht J (1997) [Combination of Sabal and Urtica extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia (Aiken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study]. *Urologe A* 36: 327-333
341. Sonke GS, Kortmann BB, Verbeek AL et al. (2000) Variability of pressure-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 19: 637-651; discussion 651-636
342. Soonawalla PF, Pardanani DS (1992) Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. *Br J Urol* 70: 174-177
343. Spangberg A, Teriö H, Ask P et al. (1991) Pressure/flow studies preoperatively and postoperatively in patients with benign prostatic hypertrophy: Estimation of the urethral pressure/flow relation and urethral elasticity. *Neurourol Urodyn* 10: 139
344. Spatafora S, Conti G, Perachino M et al. (2007) Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin* 23: 1715-1732
345. Steele GS, Sleep DJ (1997) Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol* 158: 1834-1838
346. Stief CG, Porst H, Neuser D et al. (2008) A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 53: 1236-1244

347. Stott MA, Abrams P (1991) Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 67: 499-501
348. Suvakovic N, Hindmarsh JR (1996) A step towards day case prostatectomy. *Br J Urol* 77: 212-214
349. Szlauer R, Gotschl R, Razmaria A et al. (2009) Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. *Eur Urol* 55: 368-375
350. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R et al. (2010) Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006015
351. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I et al. (2009) Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* CD001423
352. Tammela TL, Kontturi MJ (1993) Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 149: 342-344
353. Tammela TL, Talja M (2003) Biodegradable urethral stents. *BJU Int* 92: 843-850
354. Tan A, Liao C, Mo Z et al. (2007) Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg* 94: 1201-1208
355. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM et al. (2003) A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 170: 1270-1274
356. te Slaa E, Mooibroek JJ, de Reijke TM et al. (1996) Laser treatment of the prostate using the Urolase fiber: the Dutch experience. *J Urol* 156: 420-424; discussion 425
357. Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T (2007) Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol* 25: 221-225
358. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A et al. (2012) Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol* 62: 315-323
359. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. (2005) The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int* 96: 1301-1306
360. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. (2005) The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated detrusor underactivity. *BJU Int* 96: 1295-1300

361. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. (2005) The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 174: 1887-1891
362. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 215-224
363. Tincello DG, Slack MC, Kenyon S et al. (2011) Botulinum toxin-A for refractory detrusor overactivity in women: a 240 patient randomised placebo controlled trial [abstract 581]. *Eur Urol Suppl* 10: 191
364. Tiong HY, Tibung MJ, Macalalag M et al. (2009) Alfuzosin 10 mg once daily increases the chances of successful trial without catheter after acute urinary retention secondary to benign prostate hyperplasia. *Urol Int* 83: 44-48
365. Tkocz M, Prajsner A (2002) Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 21: 112-116
366. Tubaro A, Carter S, Hind A et al. (2001) A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 166: 172-176
367. Tuhkanen K, Heino A, Aaltomaa S et al. (2003) 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* 37: 487-493
368. Tuhkanen K, Heino A, Alaopas M (1999) Hybrid laser treatment compared with transurethral resection of the prostate for symptomatic bladder outlet obstruction caused by a large benign prostate: a prospective, randomized trial with a 6-month follow-up. *BJU Int* 84: 805-809
369. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K et al. (2010) Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol* 28: 17-22
370. van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA (2003) Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 62: 1029-1034
371. Van Melick HH, Van Venrooij GE, Eckhardt MD et al. (2002) A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic effects. *J Urol* 168: 1058-1062
372. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A et al. (2004) Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology* 64: 306-310

373. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W (2004) Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate* 58: 248-251
374. Wagenlehner FM, Bescherer K, Wagenlehner C et al. (2011) Urodynamic impact of acute urinary retention in patients with benign prostatic hyperplasia: a 2-year follow-up after transurethral resection of the prostate. *Urol Int* 86: 73-79
375. Wagrell L, Schelin S, Nordling J et al. (2002) Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH--a randomized controlled multicenter study. *Urology* 60: 292-299
376. Wagrell L, Schelin S, Nordling J et al. (2004) Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 64: 698-702
377. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC et al. (1995) A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 332: 75-79
378. Wehrberger C, Dreikorn K, Schmitz-Drager BJ et al. (2012) [Phytotherapy of benign prostate syndrome and prostate cancer : Better than placebo]. *Urologe A* 51: 1674-1682
379. Westenberg A, Gilling P, Kennett K et al. (2004) 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* 172: 616-619
380. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A et al. (2006) 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* 50: 569-573
381. Wilt T, Ishani A, Mac DR et al. (2002) *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* CD001044
382. Witjes WP, de Wildt MJ, Rosier PF et al. (1996) Variability of clinical and pressure-flow study variables after 6 months of watchful waiting in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *J Urol* 156: 1026-1034
383. Witjes WP, Rosier FW, de Wildt MJ et al. (1996) Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 155: 1317-1323
384. Witjes WPJ, Robertson A, Rosier PF et al. (1997) 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* 50: 55-61
385. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW et al. (2008) Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol* 53: 382-389

386. Yamanishi T, Mizuno T, Tatsumiya K et al. (2010) Urodynamic effects of silodosin, a new alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 29: 558-562
387. Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T et al. (2004) Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an alpha-blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprostat) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 11: 501-509
388. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL et al. (2001) Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 165: 1526-1532
389. Zaza S, Wright-De Aguerro LK, Briss PA et al. (2000) Data collection instrument and procedure for systematic reviews in the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med* 18: 44-74
390. Zhang F, Shao Q, Herrmann TR et al. (2012) Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology* 79: 869-874
391. Zong HT, Peng XX, Yang CC et al. (2011) A systematic review of the effects and mechanisms of preoperative 5alpha-reductase inhibitors on intraoperative haemorrhage during surgery for benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 13: 812-818
392. Zorn BH, Bauer JJ, Ruiz HE et al. (1999) Randomized trial of safety and efficacy of transurethral resection of the prostate using contact laser versus electrocautery. *Tech Urol* 5: 198-201