

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Prof. Dr. med. Margit Fisch

Direktorin

Einfluss der Energiedichte der Holmium-Laser Enukleation der Prostata (HoLEP) auf das prozedurale und funktionelle Outcome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Konstantin Breunig
aus Lindau (Bodensee)

Hamburg 2021

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.01.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg: 07.02.2022

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Lars Henrik Budäus

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Meyer

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Begriffsdefinitionen	5
1.2 Epidemiologie und Ökonomie	5
1.3 Anatomische und histologische Grundlagen	6
1.4 Ätiologie, Pathophysiologie und Komplikationen	7
1.5 Diagnostik	8
1.5.1 Anamnese und Scores.....	8
1.5.2 Klinische Untersuchung	9
1.5.3 Labordiagnostik	9
1.5.4 Restharnbestimmung	10
1.5.5 Uroflowmetrie	10
1.5.6 Bildgebung	11
1.6 Therapie	11
1.6.1 Konservative Therapie.....	11
1.6.2 Medikamentöse Therapie	12
1.6.3 Operative Therapie	15
2 Fragestellung	19
3 Material und Methoden	20
3.1 Studienkonzept	21
3.1.1 Studiendesign	21
3.1.2 Datenaquise der Patientencharakteristika	21
3.1.3 Follow-Up	22
3.1.4. Verwendete Scores.....	22
3.2 Operationsmethode	24
3.3 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.4 Statistische Analyse	26
4 Ergebnisse	28

4.1 Präoperative Patientencharakteristika	28
4.2 Intra- und perioperative Ergebnisse	30
4.3 Postoperative Ergebnisse (Follow-Up)	32
4.4 Multivariable Modelle	34
5 Diskussion	36
Limitationen	42
Zusammenfassung	43
Abkürzungen	44
Literatur	46
Anhänge	54
Anhang 1: IIEF-5	54
Anhang 2: IPSS.....	55
Anhang 3: Clavien-Dindo Klassifikation	56
Anhang 4: Vollständiger Fragenbogen des Follow-UP	58
Danksagung	65
Lebenslauf	66
Eidesstattliche Versicherung	66

1 EINLEITUNG

1.1 Begriffsdefinitionen

Benigne Prostatahyperplasie (BPH) bezeichnet die gutartige Gewebsproliferation des Stroma- und Drüsengewebes der Prostata (Schünke et al. 2011). Führt diese Proliferation zur Obstruktion der prostatistischen Urethra kann die BPH im Sinne von Symptomen des unteren Harntraktes (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) klinisch apparent werden. Das Syndrom LUTS umfasst obstruktive sowie irritative Symptome. Zu den obstruktiven Symptomen gehören verzögerter Miktionsbeginn, abgeschwächter Harnstrahl mit Stakkatomiktion, unvollständige Blasenleerung bis zur Überlaufinkontinenz und zu den irritativen Symptomen Pollakisurie, Nykturie, Dysurie, Restharngefühl sowie Dranginkontinenz (Roehrborn 2005). Die deutsche Gesellschaft für Urologie bezeichnet die variable Trias aus Symptomen, Prostatavolumen und Blasenaustrittsobstruktion als Benignes Prostatasyndrom (BPS) (Höfner et al. 2014). Des Weiteren wird eine Prostatavergrößerung von >30 ml aufgrund von BPH als Benign Prostatic Enlargement (BPE) bezeichnet. Lässt sich eine Blasenentleerungsstörung urodynamisch sichern, gilt diese als Blader Outlet Obstruction (BOO), welcher aber eine Vielzahl an Ursachen zugrunde liegen können (Roehrborn 2005).

1.2 Epidemiologie und Ökonomie

Die BPH ist das häufigste Adenom des Mannes, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (Schünke et al. 2011). In der 4. Lebensdekade sind 8 % der Männer betroffen, zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (LJ) 50 % und in der 7. und 8. Lebensdekade steigt die Prävalenz auf 80 bis 90 %. In umgekehrter Weise ändert sich auch die Wachstumsdynamik der BPH mit dem Lebensalter. So liegt die Zeit der Größenverdopplung bis zum 50. LJ bei 4,5 Jahren, zwischen dem 51. und 70. LJ bei 10 Jahren (Vuichoud und Loughlin 2015). Das Vorkommen von LUTS ähnelt der BPH-Prävalenz und wurde in einer großen Studie in USA und Europa wie folgt beschrieben: 22 % der Männer im Alter von 50 bis 59 Jahren und 45 % der 70- bis 80-Jährigen (Rosen et al. 2003). Das BPS ist eine der häufigsten Gründe für das Aufsuchen ärztlicher Hilfe von Männern > 65 LJ und die vierthäufigste Diagnose in dieser Altersgruppe (Issa et al. 2006). Van Excel et al. verglichen die gesamten Jahres-Therapie-Kosten des BPS in europäischen Ländern und fanden einen Durchschnittswert von 858 €, mit dem kleinsten Wert von 292 € im Vereinigten Königreich und dem Maximalwert 1337 € in Polen (van Exel et al. 2006). Bei weltweit steigender Lebenserwartung nimmt die globale Zahl der BPH Patienten zu. Damit steigt ebenfalls die finanzielle Belastung bei den Kostenträgern für Diagnostik,

Medikation und chirurgische Therapie der BPH (Robert, De La Taille, und Descazeaud 2018). Ahn et al. fanden, dass die Therapiekosten bei früher chirurgischer Intervention niedriger sind als bei Langzeit-Pharmakotherapie (Ahn et al. 2019).

1.3 Anatomische und histologische Grundlagen

Die Prostata ist eine der akzessorischen Genitaldrüsen des Mannes und liegt extraperitoneal, kaudal der Blase im kleinen Becken cranial des M. transversus perinei profundus, siehe Abb. 1. Sie umschließt die proximale Urethra und teilt sich in den Lobus dexter und sinister, ein Lobus medialis kann vorhanden sein. Von cranial durchziehen paarig die Ductus ejaculatorii die Prostata, welche zentral in die prostatistische Urethra münden und das Sekret der Glandulae vesiculosae sowie der Ductus deferentes führen. Klinisch-histologisch wird die Prostata nach McNeal in verschiedene Zonen unterteilt: die anteriore Zone besteht aus fibromuskulärem Stroma und enthält als einzige kein Drüsengewebe, dorsal davon findet sich die periphere Zone, die zentrale Zone umgibt die proximale Urethra und Ductus ejaculatorii. Zwischen anteriorer und zentraler Zone finden sich beidseitig periurethral die Transitionalzonen. Die BPH ist eine gutartige Gewebsproliferation von Stroma und Glandulae der Prostata und findet sich in aller Regel in der Transitionalzone, während maligne Proliferationen in 70 % von der peripheren Zone ausgehen. Die Prostata misst ca. 3x4x2 cm, wiegt ca. 20 g und ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben (Schünke et al. 2011).

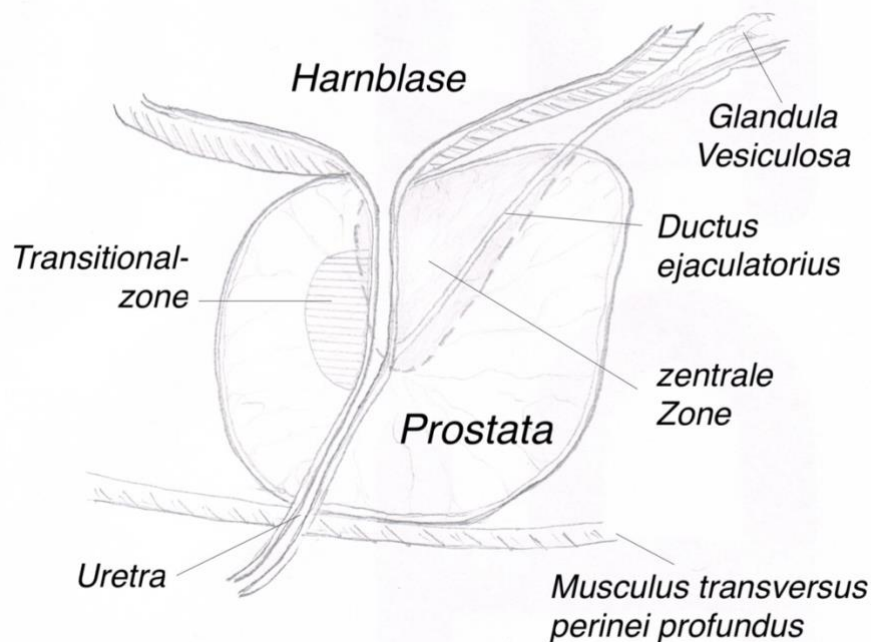


Abbildung 1 Anatomische Verhältnisse der Prostata. nach Schünke et al. 2011, S. 325

1.4 Ätiologie, Pathophysiologie und Komplikationen

Trotz intensiver Forschung ist die Ätiologie der BPH nicht abschließend geklärt. Sichere Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPH sind zunehmendes Alter und eine positive Familienanamnese. Hohe Androgenspiegel sind mit einem erhöhten Risiko für die Proliferation der Transitionalzone assoziiert, auch gibt es Hinweise auf einen proliferativen Effekt von Östrogen. Männer mit gestörter Androgenproduktion sind weniger von BPH betroffen. Unklar bleibt der Einfluss von Adipositas sowie Diabetes Mellitus auf die Entwicklung der BPH. Protektiv wirken körperliche Aktivität sowie ein moderater Alkoholenuss (Roehrborn 2005). Primäre und subjektive Komplikation der BPH sind zunächst irritative und obstruktive LUTS. Entscheidend für deren Symptomstärke ist weniger die Größe der Gewebeproliferation als deren Lage im Organ. Dabei hat ein proliferativer Prozess, welcher zum Abknicken von Anteilen der Urethra führt, eine stärker obstruktive Wirkung als eine reine Volumenzunahme mit Kompression der Urethra. So lässt sich erklären, dass das klinisch ermittelte Prostatavolumen und die Symptomstärke häufig nicht korrelieren (Foo 2017). Bei fortbestehender Harnwegsobstruktion können neben subjektiven LUTS weitere, schwere Komplikationen der Harntraktes auftreten. Hierbei ist zu beachten, dass nicht nur die mechanische Obstruktion den Harnabfluss behindert, sondern auch die daraus

bedingte Blasendetrusor-Unterfunktion den Harnabfluss stört. Die mechanische Uretraobstruktion führt zur Dilatation und dadurch zu Ischämie, Entzündung und oxidativem Stress auf die Harnblase. Diese Faktoren schädigen die glatte Muskulatur sowie die nervale Versorgung der Blase, wodurch die Detrusorfunktion und damit die Blasenentleerung herabgesetzt wird (Homma et al. 2011). Komplikation der BOO können erhöhte Restharmengen und akuter Harnverhalt sein und bei längerem Bestehen rezidivierende Harnwegsinfektionen, Urolithiasis, Harnaufstau bis zur Schädigung des Nierenparenchyms mit postrenalem Nierenversagen sowie die daraus entstehenden chirurgischen Behandlungskonsequenzen mit ihren Komplikationen (Roehrborn 2005).

Es gibt keinen direkten Zusammenhang einer BPH und der Entstehung eines Prostatakarzinoms (Roehrborn 2005; Young, Muscatello, und Ward 2000).

1.5 Diagnostik

1.5.1 Anamnese und Scores

Ausgangspunkt der BPH und LUTS Diagnostik ist eine ausführliche Anamnese. Dabei muss neben Miktionssymptomen auch auf allgemeinbefindliche Symptome, sexuelle Dysfunktion und systemische sowie insbesondere neurologische Erkrankungen wie M. Parkinson und Multiple Sklerose eingegangen werden. Voroperationen und Medikation, Lebensstilfaktoren und familiäre Erkrankungen sind einzubeziehen. Des Weiteren wird empfohlen, bei anhaltenden LUTS ein Miktionstagebuch, inklusive Flüssigkeitszufuhr, Einzel- und Tagesmiktionsvolumina und Frequenz, nächtliche Miktion sowie Vorlagegebrauch zu führen (McVary et al. 2011; Novara et al. 2006). Zur Quantifizierung und Qualifizierung von Miktionssymptomen und erektiler Dysfunktion (ED) werden validierte Symptom-Scores verwendet und die Folgenden in der europäischen Leitlinie zum BPH Management empfohlen (der jeweilige Volltext des Scores findet sich im Anhang).

1.5.1.1 International Prostate Symptom Score (IPSS)

Der IPSS ist ein standardisierter Fragebogen zur Beurteilung der LUTS bei Prostatavergrößerung und der davon beeinflussten Lebensqualität. Er wurde aus dem Vorgängerscore der American Urological Association weiterentwickelt, wobei zu 7 Miktionssymptomfragen eine Frage zur Lebensqualität hinzugefügt wurde. Der Score wurde 1993 von der WHO validiert und ist bei guter Sensitivität und Spezifität weltweit in Verwendung (Barry et al. 1995; O'Leary et al. 2008). Der Score beinhaltet Fragen zu Restharngefühl, Miktionsfrequenz, Stakatomiktion, Miktionskontrolle, Harnstrahl, Nykturie sowie zur Lebensqualität. Der Patient kann pro Miktionsfrage je 0 bis 5 Punkte vergeben und

die Lebensqualität von 1 bis 6 bewerten. Durch Addition der Antwortwerte des Fragebogens erlaubt der entstehende Score eine Objektivierung der Miktionsymptomatik. Bei einem Gesamtwert von 0 bis 7 Punkten wird die Symptomatik als mild, bei 8 bis 19 Punkten als mittelschwer und bei 20 bis 35 Punkten als schwere Symptomatik bewertet (Choi and Son 2019).

1.5.1.2 International Index for Erectile Function (IIEF)

Der IIEF ist ein Score zur Beurteilung der erektilen Funktion und Dysfunktion des Mannes. Er wurde ursprünglich von Rosen et al. 1997 entwickelt und zeichnet sich durch hohe Sensitivität, Spezifität und Reliabilität aus (Rosen et al. 1997). Seine Validität wurde in zahlreichen Untersuchungen bestätigt, sodass der Score heute weltweit führend zur Quantifizierung der sexuellen Funktion von Männern eingesetzt wird (Rhoden et al. 2002; Rosen, Althof, und Giuliano 2006). Der aktuelle, 1999 für den Anwender vereinfachte Fragebogen (Version IIEF-5, auch in dieser Studie verwendet) enthält 5 Items zur Erektionsfähigkeit, die Erwartung daran sowie den funktionellen Erfolg und die sexuelle Befriedigung. Pro Frage kann der Patient 1 bis 5 Punkte angeben, wobei die Gesamtsumme zur Einschätzung der erektilen Funktion herangezogen wird. So werden Werte von 25 bis 22 Punkte als Normalzustand gewertet, 21 bis 17 Punkte als milde ED, 16 bis 12 Punkte als milde bis moderate ED, 11 bis 8 Punkte als moderate ED und weniger als 8 Punkte als schwere ED (Rosen et al. 1999).

1.5.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung ist bei der Diagnostik der BPH insbesondere wichtig zum Ausschluss von Differentialdiagnosen. So wird inspektorisch auf Veränderungen des äußeren Genitales wie Phimose, Meatusstenose und Peniskarzinom geachtet. Die Palpation der infrapubischen Region beinhaltet die digital-rektale Untersuchung (DRU), die einen Anhalt für ein vergrößertes Prostatavolumen sowie bei Abweichungen der normalen Oberflächenbeschaffenheit und -konsistenz Anhalt für Differenzialdiagnosen wie Prostataabszess oder -karzinom geben kann. Für diese Pathologien hat die DRU eine hinreichende Sensibilität aber ungenügende Spezifität und muss durch weitere diagnostische Mittel ergänzt werden (Gravas et al. 2019; Weissfeld, Fagerstrom, und O'Brien 2000).

1.5.3 Labordiagnostik

Zur Diagnostik der BPH soll eine labormedizinische Urinuntersuchung erfolgen, die Hinweise auf Harnwegsinfektionen, Veränderungen der abführenden Harnwege mit Mikrohämaturie und systemische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus gibt. Des Weiteren sollten

Serumelektrolyte und Nierenfunktionsparameter wie Serumharnstoff, Serumkreatinin oder glomeruläre Filtrationsrate bestimmt werden (Gravas et al. 2019; Gerber et al. 1997).

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik von Prostatopathologien spielt das Prostataspezifische Antigen (PSA). Dieses ist ein von den Prostataepithelzellen gebildetes Enzym zur Verflüssigung des Ejakulats. Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann bedingt sein durch Vergrößerung der Prostata, Prostatakarzinom, Prostatitis oder auch manuelle Reizung wie DRU oder Geschlechtsverkehr, sodass eine Interpretation des Wertes umsichtig erfolgen muss. Eine PSA-Werterhöhung korreliert stärker mit dem Prostatagewebswachstum als mit dem Prostatavolumen, und der PSA-Verlauf lässt prognostische Aussagen über den Symptomverlauf zu (Roehrborn et al. 1999; Roehrborn et al. 2000). Die Referenzwerte für signifikante PSA-Werterhöhungen und daraus resultierenden Karzinomverdacht sind altersabhängig. Als wichtige Landmarke ist eine Erhöhung des PSA-Wertes auf $>4\text{ng/ml}$ zu nennen, die stark mit dem Auftreten von Prostatakarzinome korreliert (Prävalenz 6,6 % bei $\text{PSA} >4\text{ ng/ml}$; Prävalenz 10,1 % bei PSA 6 bis 10 ng/ml) (Thompson et al. 2004). Die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie empfiehlt dementsprechend ein gestaffeltes diagnostisches Vorgehen bei PSA-Werterhöhungen je nach Alter und Wert, wobei ab Werten von $>4\text{ ng/ml}$ eine Prostatastanzbiopsie generell empfohlen wird (Wirth et al. 2019).

1.5.4 Restharnbestimmung

Restharn bezeichnet das Harnvolumen, das nach Miktion in der Blase verbleibt. Dieses kann durch BPH verursachte BOO bedingt sein. Auch andere Pathologien wie Blasen-Detrusor-Unterfunktion können zu erhöhten Restharnvolumina führen. Die Restharnbestimmung kann durch transabdominalen Ultraschall, Röntgen oder Blasenkateterisierung erfolgen, wobei der transabdominelle Ultraschall auf Grund der guten Verfügbarkeit und geringen Komplikationen das Standardverfahren darstellt (Asimakopoulos et al. 2016; Oelke et al. 2007). Hohe Restharnwerte ergeben keine unmittelbare Therapiekonsequenz, sind aber mit Symptomprogredienz vergesellschaftet (Gravas et al. 2019).

1.5.5 Uroflowmetrie

Uroflowmetrie ist eine aussagekräftige, nicht-invasive urodynamische Untersuchung, welche den Miktionsfluss (Harnstrahl pro Zeiteinheit) extrakorporal aufzeichnet. Die Schlüsselparameter sind maximaler Fluss (Q_{max}) und das Flussprofil. Die Untersuchung sollte mit Harnmengen $>150\text{ ml}$ und wiederholt erfolgen, um aussagekräftige Werte zu erhalten (Gammie und Drake 2018). Die Uroflowmetrie kann Aufschluss über eine BOO geben

und ein Indiz zur Unterscheidung zwischen BPH, Urethralstenose oder anderer obstruktiver Ursache sein. So eignet sich dieses Verfahren zur Überprüfung des Therapieerfolgs und zur Objektivierung von berichteten Symptomen (Gravas et al. 2019; Reynard et al. 1998).

1.5.6 Bildgebung

Die führende bildgebende Diagnostik des BPH ist der Ultraschall, welcher zur Volumen- und Formbestimmung der Prostata eingesetzt wird. Die Ultraschalluntersuchung kann transabdominell und transrektal (TRUS) erfolgen, wobei TRUS bei der Volumenbestimmung überlegen ist (Grossfeld und Coakley 2000). Die Darstellung der Prostata und deren Form erfolgt vor allen operativen Therapien sowie vor Beginn einer 5- α -Reduktase-Hemmer-Therapie (Gravas et al. 2019). Alternativ kann auch die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie zur Darstellung der Prostata verwendet werden, wobei diese wegen der anfallenden Strahlenbelastung (im Falle der CT) und höheren Kosten Ausnahmefällen wie komplexer anatomische Situation oder komplexer Pathologie vorbehalten sind (Gravas et al. 2019; Grossfeld und Coakley 2000).

1.6 Therapie

Das primäre Therapieziel des BPS besteht in der Reduktion der LUTS und einer Verbesserung der Lebensqualität. Längerfristiges Ziel ist die Reduktion der Progression des BPS, d.h. Reduktion der Progression der Symptome und der Prostata-Gewebeszunahme, sowie die Verhinderung des Auftretens von Komplikationen. Eine progressionshemmende Therapie soll dann angewendet werden, wenn eine langjährige Behandlung vorgesehen ist. Es stehen konservative, medikamentöse und operative Behandlungsoptionen zur Verfügung: (Höfner et al. 2014)

1.6.1 Konservative Therapie

Eine konservative Therapiestrategie, auch genannt Watchful Waiting (WW), kommt für Patienten mit geringer Symptomlast, d.h. IPSS Score <8 und geringem Progressionsrisiko in Frage. 85 % der Patienten mit milden LUTS bleiben unter WW-Strategie für ein Jahr klinisch stabil. WW muss risikoadaptiert angewendet werden und hat keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf einer BOO (Höfner et al. 2014; Netto et al. 1999). Besonders eignet sich diese Strategie für Patienten, die zunächst von einer Lebensstiländerung profitieren. Hier konnte eine symptomverbessernde und komplikationsverzögernde Wirkung gezeigt werden für Alkohol- und Koffeinverzicht, Reduktion und gleichmäßige Verteilung der

Flüssigkeitszufuhr (maximal 1500ml/24h, gleichmäßig über den Tagesverlauf, wenig Aufnahme am Abend) sowie von Blasentraining. Diuretische Medikation sollte nicht in den Abendstunden eingenommen werden. Bei geringer Ausgangssymptomatik ist die Komplikationsrate einer BPH unter WW nicht erhöht (Brown et al. 2007; Höfner et al. 2014).

1.6.2 Medikamentöse Therapie

1.6.2.1 Phytotherapeutika

Phytotherapeutika sind pflanzliche Wirkstoffe, die zu Linderung milder LUTS eingesetzt werden können, v.a. wenn Patienten der Einnahme von Medikamenten kritisch gegenüberstehen. Zur Wirksamkeit dieser Präparate mangelt es an aussagekräftigen kontrollierten Placebostudien, sodass die Krankenkassen in Deutschland die Kosten für pflanzliche Wirkstoffe größtenteils nicht übernehmen. Problematisch ist auch die Heterogenität vieler pflanzlicher Präparate. Da ihre Produktion nicht genormt ist, unterscheiden sich Präparate unterschiedlicher Hersteller in ihrer Zusammensetzung und Wirkstoffkonzentration teils stark (Gravas et al. 2019). Zum Einsatz kommen beispielsweise die Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums (*pygeum africanum*), Früchte des Sägezahnpalme (*sabal serrulata*) und Brennesselwurzel (*urtica dioica*). Alle genannten Phytotherapeutika zeichnen sich allesamt durch ein sehr mildes Nebenwirkungsprofil aus. Studien zur Wirkung auf die Progression eines BPS unter Phytotherapie liegen nicht vor. In der Deutschen Leitlinie der BPS Therapie wird deshalb die phytotherapeutische Behandlung nur bei milden LUTS, bestehendem Patientenwille und fehlenden Progressionsfaktoren empfohlen (Höfner et al. 2014; Wilt et al. 2002).

1.6.2.2 α 1-Adrenorezeptorantagonisten

α 1-Adrenorezeptorantagonisten sind eine Gruppe von Medikamenten, die hemmend auf verschiedene Untergruppen von Adrenorezeptoren in den glatten Muskelzellen des unteren Harntrakts (Prostata, Blasenhal, Urethra) wirken. Diese Hemmung führt zu einer Tonussenkung und damit anti-obstruktiv in den unteren Harnwegen. Der urodynamisch nachweisbare Effekt auf die BOO ist jedoch nicht so stark wie die Verbesserung der LUTS. So wird angenommen, dass eine α 1-Adrenorezeptorblockade auch in anderen Geweben (z.B. des Zentralen Nervensystems) eine Rolle bei der Symptomlinderung spielen (Kortmann et al. 2003). Aus dieser Gruppe stehen die Präparate Alfuzosin, Doxazosin, Sildodosin, Tamsulosin und Terazosin zur Verfügung, die trotz unterschiedlichen Zielrezeptoren gleiche Wirksamkeit zeigen. So konnte in verschiedenen Studien eine Verbesserung des Qmax von 20 bis 30 % und eine IPSS-Senkung von 1 bis 5 Punkten gezeigt werden, wobei die Wirkung bereits

innerhalb einer Woche nach Einnahme eintritt (Michel et al. 2007; Kortmann et al. 2003). Für die α 1-Adrenorezeptorantagonisten konnte keine wachstumshemmende Wirkung auf die Prostata nachgewiesen werden. Bei großen Prostatavolumina >30 ml lässt sich ein Wirksamkeitsverlust nach 3 bis 5 Jahren beobachten (Strittmatter et al. 2012). Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von α 1-Adrenorezeptorantagonisten sind zum einen durch ihre vasodilatatorische und Blutdruck senkende Wirkung vermittelt. So kann es zu Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Schwellung der Nasenschleimhaut, hypotoner Dysregulation und Synkopen kommen. Zum anderen können sie sich auf die sexuelle Funktion im Sinne einer veränderten Ejakulation bis zur retrograden Ejakulation auswirken (McNicholas und Kirby 2011). Die α 1-Adrenorezeptorantagonisten sind die in Deutschland am häufigsten verwendete Gruppe von Pharmaka bei LUTS (Cindolo et al. 2014).

1.6.2.3 5 α -Reduktasehemmer

Die 5 α -Reduktasehemmer wirken durch Beeinflussung der Hormonwirkung antiproliferativ auf das Prostatagewebe und können so zu einer Volumenabnahme der Prostata führen. Die proliferative Androgenwirkung auf die Prostata wird durch Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt. Die Bildung von DHT aus Testosteron wird durch das Enzym 5 α -Reduktase katalysiert. Durch die Hemmung dieses Enzyms steht weniger DHT zur Verfügung, auf das Prostataepithel wirkt weniger proliferatives Hormon ein und es kommt vermehrt zu apoptotischen Vorgängen. So kann das Prostatavolumen um 18 bis 28 % reduziert und darüber hinaus eine PSA-Spiegel-Senkung von bis zu 50 % bewirkt werden, wobei die volle Wirkung nach 6 bis 12 monatiger Einnahme eintritt (Naslund und Miner 2007). Es stehen die Präparate Dutasterid und Finasterid zur Verfügung, wobei Finasterid nur den Subtyp 2 der 5 α -Reduktase hemmt, Dutasterid hingegen beide Subtypen 1 und 2. Die 5 α -Reduktasehemmer werden für Patienten mit mittleren bis schweren LUTS, Prostatavolumina ab 40 ml und einem erhöhten Progressionsrisiko empfohlen. Sie wirken durch ihren anti-proliferativen Effekt progressionshemmend, d.h. Komplikationen wie akutem Harnverhalt vorbeugend und werden vor operativen Eingriffen eingesetzt (Gravas et al. 2019). Die 5 α -Reduktasehemmer haben ihrer hormonellen Wirkung entsprechend UAW wie Ejakulationsstörung, erektile Dysfunktion, Libidoverlust und Gynäkomastie, wobei diese bei Absetzen der Therapie rückläufig sind (McNicholas und Kirby 2011). Die α 1-Adrenorezeptorantagonisten bewirken im Direktvergleich mit den 5 α -Reduktasehemmer eine um bis zu 2,5 IPSS-Punkte bessere Symptomreduktion. Bei Prostatavolumina >30 ml und Behandlungszeit >3 Jahre sind die 5 α -Reduktasehemmer jedoch überlegen (Roehrborn et al. 2011). Besonders für Patienten mit moderaten bis schweren LUTS werden Kombinationspräparate aus α 1-Adrenorezeptorantagonisten und 5 α -Reduktasehemmern längerfristig eingesetzt. Aufgrund

des komplementären Wirkmechanismus, dem schnellen Wirkeintritt der α 1-Adrenorezeptorantagonisten und der Progressionshemmung durch die 5 α -Reduktasehemmer ist die Kombination besonders wirkungsvoll. Die CombAT Studie zeigte nach 4-jähriger Einnahme eine Qmax-Steigerung von 6,5 % unter Tamsulosin, 19 % unter Dutasterid und eine 22 % bei kombinierter Einnahme (Roehrborn et al. 2011).

1.6.2.4 Muskarinrezeptorantagonisten

Muskarinrezeptorantagonisten wirken hemmend auf die Muskarinorezeptoren der Blasenwand und können so die Blasendetrusoraktivität mildern. Typischerweise werden diese Medikamente bei Symptomen einer überaktiven Blase (Imperativer Harndrang, gehäufte Miktionsfrequenz, Dranginkontinenz) eingesetzt (Chapple und Roehrborn 2006). Sie können auch beim BPS kurzzeitig zur Verwendung kommen um Blasenspeichersymptome (imperativer Harndrang, Pollakisurie, Dranginkontinenz) zu lindern. Es liegen lediglich Daten für eine Therapiedauer von 3 Monaten vor, wobei keine Änderung der BOO, IPSS-Gesamtsumme oder Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Als UAW treten vornehmlich Mundtrockenheit auf, Komplikationen der BPH wurden unter Therapie nicht gehäuft beobachtet (Kaplan et al. 2011). Eine Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten wird derzeit nur bei den genannten Blasenspeichersymptomen und nicht bei BOO oder als Monotherapie bei BPS empfohlen (Höfner et al. 2014).

1.6.2.5 Phosphodiesterase-5-Hemmer

Phosphodiesterase-5-Hemmer können über intrazelluläre Mechanismen der glatten Muskelzellen tonussenkend auch auf Gewebe des unteren Harntrakts wirken, wobei die Präparate Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil zur Verfügung stehen. In diesen glatten Muskelzellen kommt es unter anderem durch Wirkung des zyklischen Guanosinmonophosphates (cGMP) zur Erschlaffung der Zellen. Phosphodiesterasen (PDE) bauen cGMP ab und wirken der Muskelentspannung entgegen, die PDE-Hemmung wiederum erschlaffend auf die Glattmuskelzellen. PDE-Hemmer finden Anwendung bei erektiler Dysfunktion und pulmonaler Hypertonie (Elterman et al. 2012). Mehrere Studien haben die Wirkung von PDE-Hemmern auf LUTS untersucht, wobei ein subjektive Symptomverbesserung im Sinne einer IPSS-Wert-Senkung um 6,32 Punkte für Sildenafil (Shabsigh et al. 2010), um 5,2 Punkte für Tadalafil und um 5,8 Punkte für Vardenafil gezeigt werden konnte (Stief et al. 2008). Eine objektive (urodynamische) Verbesserung wurde lediglich für Tadalafil untersucht und konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden (Dmochowski et al. 2013). PDE-5-Hemmer werden daher vornehmlich bei Männern mit BPH und ED empfohlen (Höfner et al. 2014).

1.6.3 Operative Therapie

Die bisher beschriebenen konservativen Therapiemöglichkeiten sollen keine alleinige Anwendung finden bei klinisch relevanter BOO oder den folgenden BPS-Komplikationen: rezidivierende Harnverhalte, Harnwegsinfektionen und Makrohämaturien, Harnblasenkonkrementen, Dilatation des oberen Harntraktes und Nierenfunktionseinschränkung durch BOO. Die genannten Pathologien stellen somit eine absolute Indikation zur operativen Therapie des BPS dar, für welche die im Folgenden beschriebenen Optionen bestehen (Höfner et al. 2014).

Es stehen das offene Operationsverfahren, die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) sowie verschiedene Laserverfahren zur Verfügung, s.u.. Lange war die TUR-P das Referenzverfahren in der operativen BOO-Behandlung für Prostaten bis 80 ml. Die Verteilung der Anwendung auf die verschiedenen Verfahren befindet sich jedoch in einem Wandel. Für größere Drüsen wurden früher vornehmlich offene Verfahren gewählt, wobei diese zunehmend durch die Laserverfahren ersetzt werden (Miernik und Gratzke 2020). Ebenso zeigt sich ein Rückgang der TUR-P-Anwendungen und steigende Zahlen der Laserverfahren. So zeigt eine kanadische Studie eine konstante Verteilung auf die verschiedenen Verfahren bis 2001, von 2002 bis 2014 jedoch einen Rückgang der TUR-P von 92,1 % auf 76,9 % aller BPO-Eingriffe. In der gleichen Zeit stieg der Anteil der laserbasierten endoskopischen Eingriffe von 3,5 % auf 21,9 % an (LaBossiere et al. 2020). Dieses Bild bestätigt eine Studie aus den USA, welche einen Anteil der Laserverfahren aller BPO-Eingriffe von 11 % in 2004 angibt, welcher auf 44 % bis 2010 stieg (Lowrance et al. 2013). In Deutschland hingegen zeigt sich für die TUR-P in den Jahren seit 2005 eine relativ konstante Zahl um 75.000 Eingriffe pro Jahr. Die HoLEP nimmt einen noch geringen, aber steigenden Anteil mit 2.500 Eingriffen 2005 und ca. 7.500 Eingriffen im Jahr 2019 ein (Reimbursement.info).

1.6.3.1 Offene Adenomenukleation der Prostata (oAE)

Die oAE ist die älteste Therapie des BPS und wird seit Beginn des 20. Jahrhunderts durchgeführt. Dabei wird ein offener, anteriorer Zugang in das kleine Becken gewählt, um die Prostata transvesical stumpf aus ihrer Kapsel zu lösen (Freyer 1905). 1945 wurde diese Operationstechnik von Terence Millin weiterentwickelt, wobei anstatt einer transvesikalen von nun an eine transkapsuläre Eukleation bei weiterhin anteriorem Zugang gewählt wurde (Fitzpatrick 2008). Diese offenen Operationen können die BOO gut reduzieren. Es werden IPSS-Wertsenkungen von 3,0 bis 18,7 Punkten und Lebensqualitätsverbesserung von 2,0 bis 2,67 Punkten erzielt (Naspro et al. 2006). Aufgrund der radikalen Entfernung des Adenoms ist

die Rate der Rezidiv-Operationen sehr gering (Re-Interventionsinzidenz nach 8 Jahren 4,3 % vs. 8,3 % nach primärer TURP) (Eredics et al. 2018). Die guten Miktionsergebnisse durch das invasive Verfahren können jedoch mit deutlichen Nebenwirkungen einhergehen. So kommt es in ca. 6 % der Fälle zu Harnröhrenstrikturen oder Blasenhalssklerose innerhalb von 5 Jahren nach OP und bis zu 10 % der Operierten erleiden postoperativ eine transiente Inkontinenz (Naspro et al. 2006; Tubaro et al. 2001). 79 % der Operierten leiden postoperativ an retrograder Ejakulation. Ebenfalls kommt es häufig zu Transfusionsbedarf (in 12,5 %) und die Krankenhausverweildauer ist mit durchschnittlich 11,9 Tagen deutlich länger als bei minimalinvasiveren Verfahren (Kuntz, Lehrich, und Ahyai 2008). Aufgrund dieser Risiken wird die aAE nur für sehr großvolumige Prostatan und Patienten mit Begleitpathologien (z.B. Blasendivertikel oder -steine, Leistenhernie) empfohlen (Höfner et al. 2014).

1.6.3.2 Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P)

Bei der TUR-P wird unter endoskopischer Kontrolle transurethral eine Elektroschlinge eingebracht, mit welcher das Prostataadenom reseziert wird. In der Regel erfolgt eine monopolare TURP. Die mit elektrischem Strom durchflossene Schlinge schneidet und koaguliert das Prostatagewebe dabei gleichzeitig. Um das Resektoskop elektrisch zu isolieren, muss eine elektrolytfreie Spülflüssigkeit verwendet werden. Hieraus ergibt sich die besondere Limitation der TUR-P: da keine größeren Mengen dieser hypoosmolaren Spülflüssigkeit absorbiert werden darf, kann nur eine limitierte Zeit und damit eine limitiertes Prostatavolumen (ca. 70 ml) reseziert werden. Andernfalls droht die schwere, systemische Komplikation des TUR-Syndroms mit hypotoner Hyperhydratation (Montorsi et al. 2008). Um diese Komplikation zu umgehen, wurde die bipolare TUR-P entwickelt, bei welcher die Negativelektrode direkt am Resektoskop liegt, wodurch keine elektrolytfreie Spülflüssigkeit benötigt wird. So besteht bei gleichen OP-Ergebnissen nicht die Gefahr des TUR-Syndroms (Mamoulakis, Ubbink, und de la Rosette 2009). Die TUR-P erzielt eine gute Reduktion der LUTS mit einer IPSS-Reduktion von 9,35 bis 18,7 Punkten bzw. durchschnittlich um knapp 80 %. Auch lässt sich der Erfolg urodynamisch mit Qmax-Steigerungen bis zu 20 ml/s zeigen. Ebenso konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität um bis zu 3,9 Punkte nachgewiesen werden (Thomas et al. 2005; Li et al. 2014). Die TUR-P assoziierte Mortalität ist mit 0,1 % zu vernachlässigen, jedoch kommt es zu anderen Komplikationen, wobei diese mit ansteigendem Prostatavolumen häufiger werden: Metaanalysen stellen das TUR-Syndrom in 0,8 bis 1,4 der Fälle fest, post-OP Transfusionsraten, bedingt durch Nachblutungen, werden mit bis zu 8,4 % angegeben (Reich et al. 2008). Harnröhrenstrikturen und Blasenhalssklerose tritt in 3,8 bis 6,1 % der Fälle auf, Re-Operationen bei Rezidiv werden

in Langzeitstudien mit 1,8 bis 2,6 % pro Jahr angegeben (Madersbacher und Marberger 1999). Die deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt die TUR-P aktuell aufgrund der guten Ergebnisse in Bezug auf BOO und niedrigen Mortalität zur Behandlung des BPS für Prostaten bis 80 ml (Höfner et al. 2014).

In den 1990er Jahren wurden zusätzlich zu den bisher erwähnten Methoden neue laserbasierte Operationsverfahren zur Behandlung der BPH entwickelt. Diese unterscheiden sich durch die verwendeten Laser und Operationsmethodik. Laser steht als Akronym für ‚Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation‘ und ist eine Technik, bei der Licht nur einer Wellenlänge in eine Ausbreitungsrichtung abgegeben wird (Teichmann, Herrmann, und Bach 2007).

1.6.3.4.1 Holmium-Laser Enukleation der Prostata (HoLEP)

Die HoLEP ist in ihrer Methodik an die oAE angelehnt und wurde 1998 von Gilling und Fraundorfer eingeführt. Bei diesem Verfahren wird das Adenomgewebe transurethral aus der Prostatakapsel gelöst bzw. enukleiert, wobei so die Komplikationen der offenen Methode wegfallen. Der verwendete Holmium:YAG Laser hat eine Wellenlänge von 2140 nm, was eine starke Absorption durch Wasser bedingt. Die Laserenergie wird gepulst abgegeben, sodass die Eindringtiefe nur 0,4 mm beträgt und einen hohen Energieeintrag ins Gewebe garantiert. Die Laserfaser kommt dabei zur Trennung des Gewebes von der Kapsel und zur Koagulation zum Einsatz. Nach der Lösung von der Prostatakapsel wird das Adenomgewebe in die Harnblase verbracht und dort in einem zweiten Schritt zerkleinert (morzeliert) und anschließend transurethral entfernt (Kuo et al. 2003; Gilling und Fraundorfer 1998). Die ursprüngliche 3-Lappen-Methodik der HoLEP, bei der durch drei longitudinale Schnitte zunächst der Mittellappen und anschließend die lateralen Lappen entfernt werden, wurde inzwischen mehrere Male weiterentwickelt. So gibt es neuere Ansätze, bei welchen das Adenomgewebe en-bloc, in 2- oder 1-Lappentechnik, enukleiert wird, wodurch Adenomresiduen minimiert werden sollen. Die aktuelle Datenlage zeigt keine klare Überlegenheit einer der beschriebenen Methoden (Oh 2019). Eine Metaanalyse zum Vergleich der HoLEP und TUR-P in Bezug auf die Symptomreduktion zeigte für die HoLEP eine IPSS-Reduktion um 18 bis 20 Punkte sechs Monate und um 17 bis 22 Punkte zwölf Monate postoperativ, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen TURP und HoLEP nachgewiesen wurde (Tan et al. 2007). Eine weitere Metaanalyse fand eine leichte Überlegenheit der HoLEP gegenüber TUR-P in Bezug auf IPSS-Reduktion (gemittelte Differenz 0,91, $p=0,003$) (Cornu et al. 2015). Die urodynamisch objektivierbare Verbesserung nach HoLEP ist der von TUR-P überlegen. Es wurden Steigerungen des Qmax von 13,4 bis

23,8 ml/s und Restharnreduktionen von 83 bis 89 % nachgewiesen (Lourenco et al. 2008). Lebensqualitäts-Index-Verbesserungen von 2,4 bis 3,3 Punkten konnten gezeigt werden, was keinen signifikanten Unterschied zur TUR-P darstellt (Montorsi et al. 2008; Li et al. 2014). Bei der Eingriffsdauer ist die HoLEP der TUR-P leicht unterlegen. Die post-OP Katheterisierungszeit und Krankenhausverweildauer ist bei der HoLEP jedoch kürzer, auch die Nachblutungskomplikationen sind seltener, Transfusionsraten werden mit 0 bis 4 % angegeben. Blasenhalssklerose oder Harnröhrenstrikturen treten in 0 bis 7,2 % der Operierten auf. Bei der HoLEP besteht keine Größenlimitation in Bezug auf das Prostatavolumen, sodass sie in diesem Punkt der TUR-P deutlich überlegen ist. Reoperationen auf Grund eines Adenomrezidivs nach HoLEP sind analog der oAE mit einer Inzidenz von 4 bis 5 % selten (Gravas et al. 2019; Kuntz, Lehrich, and Ahyai 2008). Die Laser-Modalität der HoLEP mit kurzer Wellenlänge und geringer Eindringtiefe bietet eine Kombination aus geringem periprostatischem Gewebeschaden und guter Koagulation. So kann die HoLEP im Gegensatz zu den anderen Verfahren auch unter laufender Antikoagulation durchgeführt werden, was einen klinisch relevanten Vorteil bedeutet (Tan et al. 2007; Naspro et al. 2006; Das, Han, und Hardacker 2020). Daher wird in aktueller Literatur und Leitlinien die HoLEP als Goldstandard der operativen Therapie der BPH unabhängig der Prostatagröße genannt (Das, Han, und Hardacker 2020). Trotz der genannten Vorteile werden aktuell noch vergleichsweise wenige HoLEPs durchgeführt, siehe oben. Mögliche Gründe sind die hohen Kosten für die notwendige technische Ausstattung sowie die flache Lernkurve der Operateure (Becker, Gross, und Netsch 2018; Naspro et al. 2006).

1.6.3.4.2 Andere Laserverfahren

Es sind weitere laserbasierte Verfahren zur Therapie des BPS verfügbar, von denen die Laser-Vaporisation ein wichtiges darstellt. Hier kommen die Greenlight-Laser des Typs Kalium-Titanyl-Phosphat- und Lithium-Triborate-Laser zum Einsatz. Deren Energie wird bei einer Wellenlänge von 532 nm von Hämoglobinmolekülen absorbiert, was unter starker Erhitzung zur selektiven Verdampfung des Prostatagewebes führt (Gravas et al. 2019). Es wurde für die Greenlight-Laser-Vaporisation bezüglich IPSS, Qmax, Restharnreduktion und Komplikationen die Nicht-Unterlegenheit zur TUR-P gezeigt (Bouchier-Hayes et al. 2010; Capitán et al. 2011). Eine Studie zeigte für die HoLEP bessere Uroflowmetrie- Ergebnisse und eine effektivere Restharnreduktion als nach Laser-Vaporisation, wobei letztere in 22 % der Fälle sekundär in eine TUR-P mündete (Elmansy et al. 2012). Die aktuelle europäische Leitlinie empfiehlt die Greenlight-Laser Therapie zur Behandlung des BPS als Alternative zur TUR-P bei Prostatavolumina von 30 bis 80 ml, wobei die Empfehlung bei antikoagulierten Patienten auf niedrigem Evidenzlevel beruht (Gravas et al. 2019).

Der Thulium:yttrium-Aluminium-Garnet-Laser kommt bei Wellenlängen 1940 bis 2013 nm in

variablen Anwendungen zum Einsatz. Die meist frontale, ungepulste Laserabgabe kann vaporisierend und schneidend eingesetzt werden, sodass sich die Eingriffe ähnlich oder als Mischformen der bisher beschriebenen Techniken (Resektion/Enukleation/Vaporisation) durchführen lassen. So entstehen heterogene Einsatzmöglichkeiten, zu welchen jeweils weniger Daten als zu den bisher beschriebenen Techniken vorliegen. In mehreren Untersuchungen konnten in Bezug auf Miktion und Effizienz vergleichbare Ergebnisse zur TUR-P gezeigt werden (JIANG und ZHOU 2016; Zhao et al. 2016), wobei die aktuelle europäische Leitlinie für die Sicherheit bei antikoagulierten Patienten keine starke Evidenz angibt. Die Thulium-Laserenukleation der Prostata wird dort aber als Alternative zur TUR-P genannt (Gravas et al. 2019).

In den letzten Jahren wurden mehrere Untersuchungen bezüglich der Auswirkung der verwendeten Laserenergie bei diesen Verfahren durchgeführt. Dabei wurde im Besonderen die High- und Low-Power HoLEP verglichen, wobei vor allem nach Effektivität und Sicherheit in der Methode gefragt wurde. Dabei wurden die Grundeinstellung des Laser-Generators im Bereich einer Leistung von 100 Watt vs. im Bereich von 40 Watt oder einer Frequenz von 50 Hz vs. 25 Hz verglichen. Die Low-Power-HoLEP mit einer Laserleistung von beispielsweise 40 W hat den Vorteil, dass einfachere technische OP-Ausstattung und ein günstigerer Lasergenerator ausreichen, wodurch die Anfangskosten gesenkt werden können. Zudem wurde gezeigt, dass die HoLEP mit einer niedrigeren Leistungs-Grundeinstellung genauso effektive und sichere Ergebnisse erbringen (Elshal et al. 2018; Becker, Gross, und Netsch 2018). Für die Greenlight Laser-Vaporisation der Prostata wurde der Zusammenhang zwischen Energiedichte und Effizienz bzw. funktionellem Outcome des Eingriffs untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass höherer Energieeintrag mit einer größeren PSA-Reduktion und damit Effizienz verbunden ist, aber kein Einfluss auf das funktionelle Outcome besteht (Valdivieso et al. 2016). Scoffone et al. (2018) beschrieben, dass höhere Laserenergieeinträge bei der HoLEP negative Auswirkungen auf das funktionelle Outcome haben, insbesondere durch eine Irritation des Blasenhalsses und dadurch auf das postoperative Auftreten von irritativen LUTS und Blasenhalssklerosen (Scoffone und Cracco 2018). Bisher ist keine Untersuchung über den Zusammenhang von applizierter Laser-Energiedichte und funktionellem Outcome im herkömmlichen High Power-HoLEP-Setup publiziert worden.

2 FRAGESTELLUNG

Ziel der hier beschriebenen Studie war es zu untersuchen, welcher Zusammenhang zwischen der Energiedichte, also der intraoperativ applizierten Laserenergie pro Masse des Prostatagewebes, und dem prozeduralen und funktionellen Ergebnis der HoLEP besteht.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienkonzept

3.1.1 Studiendesign

Die Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) ist eines der führenden Kompetenzzentren für Holmium Laser Enukleationen der Prostata in Norddeutschland. Für die vorliegende Studie wurden Daten der Patienten, die in der Klinik für Urologie des UKE zwischen 2006 und 2017 einer HoLEP unterzogen wurden, retrospektiv erfasst. Weiterhin wurde ein postalisches Follow-Up durchgeführt. Aus den so gewonnenen Daten wurde die unten beschriebene statistische Analyse generiert. Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie. Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikvotum (Nr. PV 5633) des Ethikrates der Ärztekammer Hamburg eingeholt.

3.1.2 Datenaquise der Patientencharakteristika

Zunächst wurden prä- und intra-operative Daten und Patientencharakteristika in pseudonymisierter Form gesammelt. Hierzu wurde das Klinikinformationssystem Soarian (Cerner Corporation, North Kansas City, MO, USA) herangezogen und eine tabellarische Datenbank in Microsoft Excel (Version 16.4, Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) angelegt. Dabei wurden die folgenden Daten erfasst:

Präoperative Charakteristika:

Fallnummer, Alter des Patienten, Vor-Operationen an der Harnröhre und Prostata, Hämoglobinwert (prä- und postoperativ), Klinikaufenthaltsdaten- und -dauer, Eingriffsdatum, Operateur, Operationsdauer, Körpergröße und -gewicht, Body Mass Index (BMI, kg/m²), American Society of Anesthesiologists (ASA)-Score, Nebenerkrankungen anhand des Charlson Comorbidity Index (*Charlson et al. 1987*), Prostatavolumen (mittels TRUS ermittelt, ml), gesamt PSA-Wert, Dauermedikation (Antikoagulation/Thrombozyentaggregation (Phenoprocumon, ADP-Rezeptor-Antagonisten, orale Antikoagulativa (OAK)), low-dose Acetylsalicylsäure, Alphablocker, 5-Alpha-Reductasehemmer, Anticholinergika)), Vorhandensein eines Harnblasenkatheters (suprapubischer Bauchdeckenkatheter (SPDK), oder transurethraler Dauerkatheter (tDK)), IPSS Score mit QoL und IIEF-5, Uroflowmetriewerte mit Qmax sowie sonographische Restharnbestimmung.

Intra- und postoperative Charakteristika:

E nukleationszeit von Mittel- und Seitenlappen, E nukleationsgeschwindigkeit (g/min), Morzellationszeit, Laser-Gesamtenergie (W), E nukleatgewicht (g), Energie-zu-E nukleat-Ratio (kJ/Gramm), perioperative Bluttransfusionspflichtigkeit, perioperativer Harnwegsinfekt, Dauer der transurethralen Katheterliegedauer, prä- und postoperative Harnverhalte und Blasenkatheterisierung, histopathologische Untersuchung: Auftreten von inzidentellen Prostatakarzinomen (iPCa), Gleason-Score und TNM-Klassifikation des Resektats, postoperative Komplikationen kategorisiert anhand der Clavien-Dindo-Classification (CDC), postoperatives sonographisches Restharnvolumen nach Katheterentfernung, Uroflowmetrie (maximaler Harnfluss (Qmax, ml/s), Auftreten von Harnverhalten.

3.1.3 Follow-Up

Bei der Erhebung des Follow-up wurden alle im Zeitraum von Februar 2006 bis Dezember 2015 operierten Patienten kontaktiert. Den Patienten wurde ein 10-seitiger Fragenkatalog, bestehend aus validierten Fragebögen wie dem IPSS und IIEF, sowie ein institutioneller, nicht validierter Fragebogen mit Fragen zu postoperativem Harndrang, Nachträufeln und jeglicher Form von Harninkontinenz (definiert als Gebrauch von >1 Vorlage/Tag), aktuellem PSA-Wert und Folgeoperationen (siehe Anhang) auf postalischem Wege zugesandt. Es handelt sich also um ein Querschnitts-Follow-Up (cross-sectional Follow-Up), da die Erhebung bei allen Patienten einmalig zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach HoLEP durchgeführt wurde. Abschließend lagen 576 (38 %) Fragebögen zur Auswertung vor. Die so erhobenen Daten wurden in die oben beschriebene Datenbank eingepflegt.

3.1.4. Verwendete Scores

3.1.4.1 *International Prostate Symptom Score*

Siehe 1.5.1.1

3.1.4.2 *International Index of Erectile Function-5*

Siehe 1.5.1.2

3.1.4.3 *Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC)*

Für die vorliegende Studie wurden postoperative Komplikationen nach der CDC eingeteilt. Diese Klassifikation wurde 1992 entwickelt und 2004 modifiziert (Dindo, Demartines, und

Clavien 2004). Die Klassifikation teilt postoperative Ereignisse in fünf Gruppen nach therapeutischer Konsequenz ein. So entspricht CDC I einer Abweichung vom Normalverlauf ohne therapeutische Konsequenz, CDC II dem Bedarf medikamentöser Therapie, CDC III einer Abweichung mit Bedarf chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention ohne (CDC IIIa) oder mit (CDC IIIb) Allgemeinanästhesie, bis hin zu CDC V, welche den Tod des Patienten klassifiziert. Die gesamte Klassifikation mit genauen Gruppenbezeichnungen findet sich im Anhang. Die klinische Anwendbarkeit der CDC wurde in mehreren Studien bestätigt und die Verwendung der Klassifikation ist mittlerweile weltweit verbreitet (Bolliger et al. 2018). In der vorliegenden Studie wurde letztendlich in zwei Kategorien unterteilt, und zwar in postoperativen Verlauf ohne schwere Komplikation (bis CDC IIIa) und mit schwerer Komplikation (ab CDC IIIb).

3.1.4.4 TNM-Klassifikation

Die Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation (Tumor, Lymphknoten, Metastasen) ist die international am häufigsten verwendete Einteilung für Karzinome und wurde von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) und dem „American Joint Committee on Cancer“ erstmals 1992 herausgegeben und bereits zum achten Mal aktualisiert (Brierley J. 2017). Diese Klassifikation beschreibt die Ausbreitung des Tumors anhand anatomischer Strukturen und geht dabei auf die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), den Befall von Lymphknoten (N) und das Vorkommen von Fernmetastasen (M) ein. Organbezogen werden für die drei Parameter T, N und M verschiedene Zahlenwerte vergeben, die die Ausbreitung des Tumors klassifizieren. Verschiedene Präfixe zeigen den Ursprung der Klassifikationsinformation an, wobei z.B. der Präfix „p“ für pathologisches Ergebnis, der Präfix „c“ für klinische Untersuchungen und der Präfix „a“ für Autopsieergebnis steht. Die TNM-Klassifikation wird im Zusammenhang mit der Prostata nur für Adenokarzinome verwendet. So entspricht das Stadium T1 bei der Prostata einem klinisch unapparenten, nicht tastbaren Tumor, wobei die Stadien T1a bis T1c auf die histologische Darstellbarkeit eingehen, das Stadium T2 einem Tumor innerhalb des Prostatagewebes, das Stadium T3 einem über die Prostatakapsel hinausgehenden Tumor. Das Stadium N0 gibt an, dass keine regionalen Lymphknoten befallen sind, N1 zeigt einen solchen Befall an. Für Tumoren ohne Fernmetastasen wird M0 vergeben, M1 gibt verschiedene Stadien der Fernmetastasierung an (M1a-c) (Brierley J. 2017; Herden, Heidenreich, und Weißbach 2016).

3.1.4.5 Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde ursprünglich 1960 von der Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group um Dr. Donald Gleason zur histopathologischen Einteilung von Prostatakarzinomen entwickelt. Der Score wurde seitdem mehrfach weiterentwickelt und wird heute weltweit angewandt. Es wird der Wert für Proben aus Prostatastanzbiopsien anders berechnet als die hier verwendete Methode für Präparate aus operativen Gewebeentnahmen. Dabei werden den Karzinomzellen entsprechend ihrer Entartungsmerkmale in der Lichtmikroskopie Werte von 1 bis 5 zugeordnet, wobei die normalbefundlichen Werte 1 und 2 heute entfallen. Der Gleason-Wert 3 beschreibt variable Drüsenformen mit noch einzeln identifizierbaren Prostatazellen. Der Gleason-Wert 4 wird einem histologischen Bild zugeordnet, bei dem keine individuellen Zellen mehr identifizierbar sind, jedoch auf Grund des Wachstumsmusters die Herkunft noch erkennbar ist. Gleason-Wert 5 beschreibt strang- und haufenartiges Wachstum ohne identifizierbare Einzelzellen und Herkunft sowie Zellnester und Nekrose (Barakzai 2019; Epstein 2018). Es werden die Werte für die jeweils häufigste sowie die zweithäufigste Erscheinung addiert, so z.B. $3+3=6$. Dabei wird dem Summenwert ein **a** angefügt, wenn der niedrigere Wert im Gewebe überwiegt (Beispiel: $3+4=7$, Grad 3 überwiegt → Grad 7a) bzw. ein **b**, wenn der höhere Wert überwiegt (Beispiel $4+3=7$, Grad 4 überwiegt → Grad 7b). Diese histopathologische Einordnung der Gewebeprobe erlaubt eine prognostische Einstufung des Karzinoms, wobei sich mit dem Ansteigen des Gesamtwerts von 6 bis 10 die Prognose verschlechtert (Epstein 2018; Epstein et al. 2016).

3.2 Operationsmethode

Die HoLEP-Eingriffe wurden am UKE in der 1-, 2- oder 3-Lappentechnik (Oh 2019) mit einem Holmium Laser Generator (Versa Pulse 100 der Firma Lumenis, Palo Alto, CA, USA) durchgeführt. Es kamen 550- μ m end-firing Lasefasern (Lumenis, Palo Alto, CA, USA) unter folgenden Einstellungen zum Einsatz: 70 W, 1,4 J, 50 Hz. Die Enukleation erfolgte standardmäßig mit einem 27 Charrière Resektoskop unter Einsatz einer endoskopischen Kamera der Firma Olympus. Der eingesetzte Morzellator ist ebenfalls ein Produkt der Firma Lumenis und wird mittels 26 Charrière Nephroskop zum Einsatz gebracht. Alle Eingriffe, die in der Studie abgebildet sind, wurden von 7 Operateuren durchgeführt, die jeweils eine jährliche Fallzahl von 50 Eingriffen überschreiten. Das morzellierte und entnommene Prostatagewebe wurde jeweils gewogen und von uropathologisch spezialisierten Pathologen histologisch untersucht. Perioperativ erhielten alle Patienten eine antibiotische Prophylaxe und wurden mit einem transurethralen 22 Charrière Spülkatheter für 24 Stunden unter

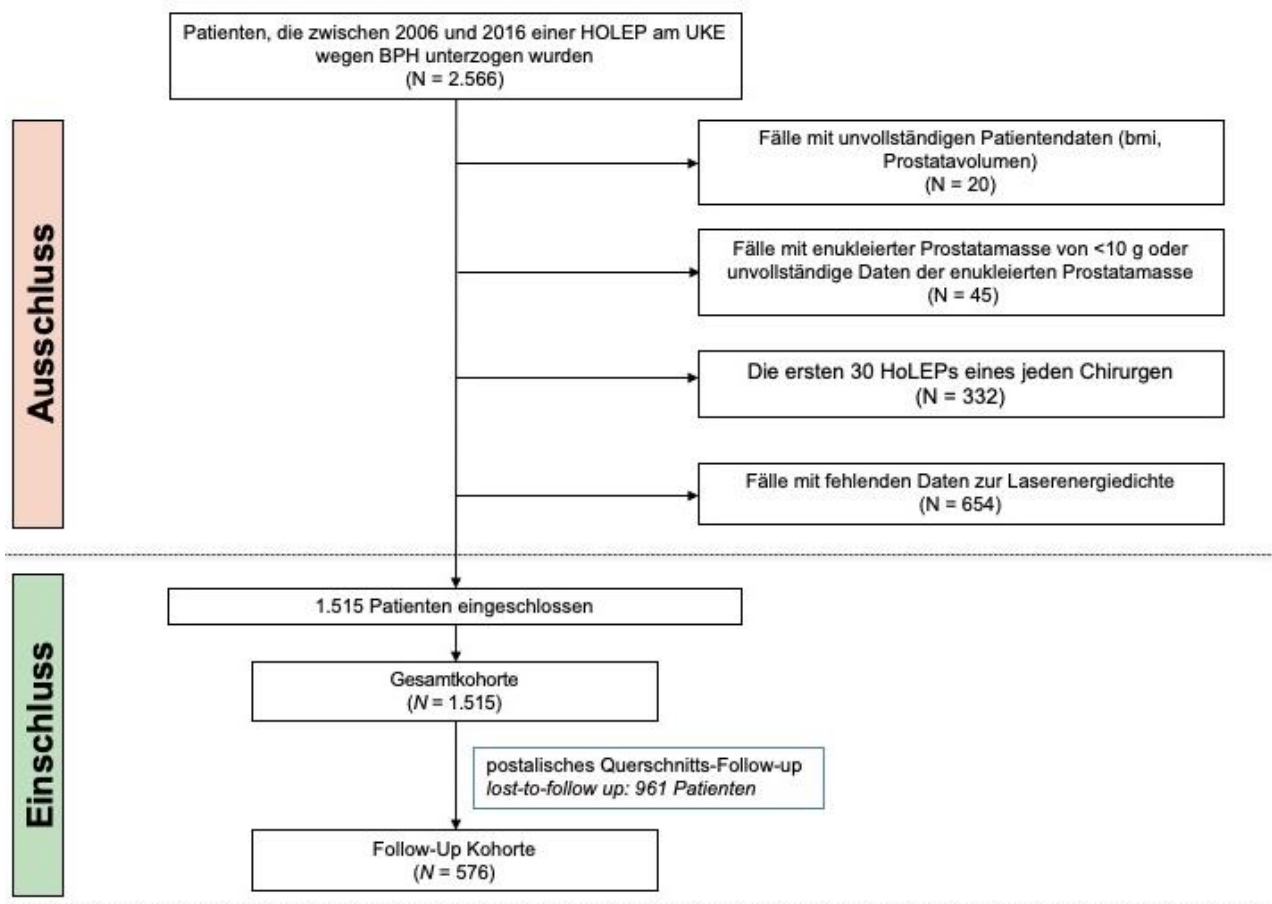
Spülung versorgt. Der Katheter wurde regelhaft 48 Stunden postoperativ entfernt. Danach wurde standartmäßig eine Uroflowmetrie sowie sonographische Restharnbestimmung durchgeführt.

Das perioperative Management einer Gerinnungshemmung war wie folgt: bei Patienten, die präoperativ antikoagulatorisch mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt waren, wurde diese Therapie 7 bis 10 Tage präoperativ abgesetzt und mittels niedermolekularen Heparins gewichtsadaptiert und nach individuellem Thrombembolierisiko nach CHA2DS2-VASc-Score ersetzt. Direkte orale Antikoagulanzen wurden ebenfalls 48 Stunden präoperativ abgesetzt. Bei Einnahme von Acetylsalizyl-Präparaten wurde diese Therapie nicht unterbrochen, wobei ADP-Rezeptorantagonisten nach Möglichkeit durch Acetylsalizyl-Präparate ersetzt wurden. Antikoagulatorisch vorbehandelte Patienten erhielten nach einem Bridging von 14 Tagen wieder ihre Ausgangsmedikation. Das perioperative Gerinnungsmanagement erfolgte in enger Absprache mit den ärztlichen Kollegen der Gerinnungsambulanz des UKE.

3.3 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese Studie wurden retrospektiv 2566 Patienten identifiziert, die zwischen 2006 und 2016 am UKE einer HoLEP unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die von Urologen operiert wurden, die bisher weniger als 30 HoLEPs durchgeführt hatten (332 Ausschlüsse), fußend auf der gegenwärtigen Literatur zur Lernkurve der HoLEP (Enikeev et al. 2018). Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, für welche die folgenden Daten nicht dokumentiert waren: Laser-Gesamt-Energie der HoLEP (654 Ausschlüsse), präoperatives Prostatavolumen (19 Ausschlüsse), Body-Mass-Index (1 Ausschluss) und Prostataenukleatgewicht (14 Ausschlüsse). War das ermittelte Enukeatgewicht <10 g, wurden die Patienten ebenfalls ausgeschlossen (31 Ausschlüsse). So konnten 1515 Patienten eingeschlossen werden. Alle eingeschlossenen Patienten wurden in die Gesamtkohorte aufgenommen, bei welcher prä- und perioperative Ergebnisse statistisch ausgewertet wurden (siehe Abbildung 2). Zudem wurden alle eingeschlossenen Patienten postalisch kontaktiert, sofern sie nicht verstorben waren, oder ihr Wohnort im Ausland lag. Rückantwort erhielten wir von 576 Patienten, welche zur Follow-Up-Kohorte zugeordnet wurden.

Abbildung 2: Flowchart



3.4 Statistische Analyse

Die Häufigkeiten der kontinuierlichen Variablen wurden als Mediane und Mittelwerte dargestellt und als Streuungsmaß die Interquartilsabstände (25. und 75. Perzentile). Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeit und Proportion dargestellt. Der Vergleich der gebildeten Untergruppen erfolgte mittels Anova und Pearsons-Chi²-Test.

Zunächst wurde die Kohorte anhand der Energiedichte (kJ/g) in Quartilen aufgeteilt: <1,9 kJ/g (1. Quartile), 2,0 bis 2,7 kJ/g (2. Quartile), 2,8 bis 3,8 kJ/g (3. Quartile) und 3,9 bis 16 kJ/g (4. Quartile). Hierauf wurden prä-, intra-, und postoperative Charakteristika, sowie die im Rahmen des Follow-Ups erhobenen Daten zwischen den Quartilen verglichen.

Abschließend wurden multivariable logistische und lineare Regressionsmodelle eingesetzt, um den Einfluss der Energiedichte auf das funktionelle Ergebnis im Sinne des IPSS und der

QoL zu untersuchen. A priori wurde sich vorbehalten, in gleicher Art signifikante Unterschiede, die im Rahmen der deskriptiven Analyse augenscheinlich wurden, zu untersuchen.

Die Auswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware *Stata*, Version 14.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). P-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Präoperative Patientencharakteristika

Die präoperativen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt, s.u. Unsere finale Studienkohorte bestand aus 1.515 Patienten mit einem medianen Patientenalter von 71 Jahren (Interquartilenabstand (IQA) 66-76), einem medianen ASA Score von 2 (IQA 2-3) und BMI von 26 kg/m² (IQA 24-28). Das mediane Prostatavolumen lag bei 80 ml (IQA 60-110). Der präoperative PSA der Gesamtkohorte betrug 5,4 ng/ml (IQA 2,8-10); 26,9 % (n=407) der Patienten waren mit einem transurethralen Dauerkatheter versorgt. Hinsichtlich der Medikation nahmen 69,9 % (n=1.028) der Patienten α 1-Adrenorezeptorantagonisten ein, 20,3 % (n=308) standen unter 5 α -Reduktasehemmern und 4 % (n=60) wurden mit Anticholinergika behandelt. Unter einer antikoagulatorischen Therapie standen 21,1 % (n=183) und 26,4 % (n=400) nahmen Acetylsalicylsäure in thrombozytenaggregationshemmender Dosierung ein.

In Bezug auf die Miktionscharakteristika der Gesamtkohorte lag der IPSS im Median bei 19 (IQA 13-23) wobei die Unterteilung des IPSS für irritative Beschwerden den medianen Wert von 8 (IQA 16-11) und für Drangbeschwerden den medianen Wert von 11 (IQA 7-14) ergab. Die QoL lag für die Gesamtkohorte im Median bei 4 (IQA 3-5), der Restharnwert bei 100 ml (IQA 40-180) und der Qmax bei 10 ml/s (IQA 7-14).

Nach Stratifizierung der Energiedichte stellten sich für die Verteilung der meisten (8 von 11) Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen dar. Beispielsweise lag das mediane Patientenalter der ersten Energiegruppe (<1,9 kJ/g) wie in der Gesamtkohorte bei 71 Jahren (IQA 66-76), der mediane ASA Score ebenfalls bei 2 (IQA 2-3) und auch der BMI bei 26 kg/m² (IQA 24-28) wie in der Gesamtkohorte und ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Quartilen.

Tabelle 1 Präoperative Patientendaten, nach Energiedichte (Quartile, kJ/g).

	Gesamtkohorte	Energiedichte (Quartile)				p-Wert
		<1,9 kJ/g	2-2,7 kJ/g	2,8-3,8 kJ/g	3,9-16 kJ/g	
Patienten, n (%)	1.515 (100)	424 (28,0)	405 (26,7)	336 (22,2)	350 (23,21)	
Alter (Jahre); Median (IQA)	71 (66-76)	71 (66-76)	71 (66-77)	71 (66-76)	71 (66-76)	0,6
ASA-Score; Median (IQA)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,6
BMI; Median (IQA)	26 (24-29)	26 (24-29)	26 (24-29)	26 (24-29)	26 (24-28)	0,3
PSA (ng/ml); Median (IQA)	5,4 (2,8-10)	8,5 (4,9-14,8)	5,83 (3,3-11)	4,5 (2,7-7,8)	3,2 (1,7-5,7)	<0,001
Prostatavolumen (ml); Median (IQA)	80 (60-110)	108,5 (85-145)	90 (68-110)	69 (54-90)	58 (46-75)	<0,001
Transurethraler Katheter bei Aufnahme; n (%)	407 (26,9)	144 (34)	123 (30,4)	75 (22,3)	65 (18,7)	<0,001
Medikamente; n (%)						
α-Blocker	1.028 (67,9)	282 (66,5)	272 (67,2)	238 (70,8)	236 (67,4)	0,3
5α-Reduktase-Inhibitoren	308 (20,3)	105 (24,8)	70 (17,3)	65 (19,4)	68 (19,4)	0,2
Anticholinergika	60 (4)	15 (3,5)	13 (3,2)	15 (4,5)	17 (4,9)	0,6
Antikoagulation (jede)	183 (12,1)	58 (13,7)	48 (11,8)	41 (12,2)	36 (10,3)	0,6
Niedrigdosiertes Aspirin	400 (26,4)	98 (23,1)	113 (27,9)	84 (25)	105 (30)	0,3
IPSS, Median (IQA)	19 (13-23)	18 (13-22)	18 (13-23)	19 (13-24)	20 (15-24)	0,08
IPSS, Median (IQA) irritative Beschwerden	8 (6-11)	8 (5-11)	8 (6-10)	8 (5-11)	9 (6-11)	0,5
IPSS, Median (IQA) Drangbeschwerden	11 (7-14)	10 (7-13)	10 (7-15)	11 (7-15)	11 (8-14)	0,07
Qol, Median (IQA)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,5
IIEF-5, Median (IQA)	10 (3-21)	10 (3-20)	13 (3-22)	10 (2-21)	9 (3-21)	0,3
PVR (ml); Median (IQA)	100 (40-180)	90 (20-150)	100 (46-200)	100 (50-200)	96 (40-180)	0,01
Qmax (ml/s); Median (IQA)	10,3 (7,3-14,2)	10 (6,9-14)	10 (7-14,7)	10,5 (7,5-14,1)	10,9 (7,3-14)	0,2

Signifikante Unterschiede bestanden hinsichtlich des Prostatavolumens, präoperativen PSA, und Vorhandensein eines Harnblasenkatheters (alle $p < 0,001$). So war das mediane Prostatavolumen in der ersten Energiequartile (<1,9 kJ/g) mit 108,5 ml (IQA 84-145) größer als in allen anderen Kohorten, wobei sich eine Abnahme der Prostatavolumina mit dem Anstieg der Energiedichte zeigt (Prostatavolumen der 4. Energiegruppe (3,9-16 kJ/g) 58 ml (IQA 46-75)). Analog war der mediane PSA-Wert der 1. Quartile mit 8,5 ng/ml (IQA 4,9-14,8) signifikant höher als in der 4. Energiequartile (3,9-16 kJ/g) (3,2 (IQA 1-7-5,7)). Gleichzeitig lag häufiger eine Katheterversorgung vor (34 % (n=144) in der ersten vs. 18,7 % (n=65) in der vierten Energiequartile).

Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vormedikation in den einzelnen Kohorten. So nahmen In der 1. vs. 4. Energiequartile 66,5 % (n=282) vs. 67,4 (n=236) der Patienten α 1-Adrenorezeptorantagonisten ein, 24,8 % (n=105) vs. 19,4 % (n=68) wurden mit 5 α -Reduktasehemmern therapiert, 3,5 % (n=15) vs. 4,9 % (n=17) standen unter Anticholinergika; 13,7 % (n=58) vs. 10,3 % (n=36) wurden antikoagulatorisch behandelt und 23,1 % (n=98) vs. 30 % (n=105) erhielten dauerhaft low-dose Acetylsalicylsäure (alle $p > 0,2$).

Bei den Miktionscharakteristika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des präoperativen Restharnvolumens ($p < 0,01$), allerdings ohne Abzeichnung eines Trends (90 ml (IQA 20-150) in der ersten Energiequartile ($< 1,9$ kJ/g) vs. 96 ml (IQA 40-180 ml) in der vierten Quartile 3,9-16 kJ/g). Darüber hinaus ließ sich hinsichtlich des IPSS, der QoL und des Qmax kein signifikanter Unterschied festhalten (alle $p > 0,07$).

4.2 Intra- und perioperative Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die intra- und perioperativen Ergebnisse, die in der Gesamtkohorte und in den vier Energiequartilen bestimmt wurden.

Für die Gesamtkohorte zeigte sich intraoperativ eine Gesamt-Laserenergie im Mittel von 146,4 kJ (IQA 105-174,3) bei einer medianen Enukleationszeit von 43 Minuten (IQA 30-58) und einer Morzellationszeit von 10 Minuten (IQA 33-81), wobei das mediane Enukleatgewicht 53 g (IQA 33-81) betrug. Perioperativ zeigte sich ein Hämoglobinwert-Unterschied (prä-/postoperativ; delta Hämoglobin (Hb)) von 1,3 mg/dl (IQA 0,6-2) in der Gesamtkohorte. 2,1 % ($n=31$) aller Patienten benötigten postoperativ eine Bluttransfusion. Die perioperative Rate an schweren Komplikationen, d.h. Bedarf von chirurgischer oder endoskopischer Intervention

Tabelle 2 Perioperative Daten

	Gesamtkohorte	Energiedichte (Quartile)				p-Wert
		<1,9 kJ/g	2-2,7 kJ/g	2,8-3,8 kJ/g	3,9-16 kJ/g	
Patienten; n (%)	1.515 (100)	424 (28,0)	405 (26,7)	336 (22,2)	350 (23,1)	
Laser-Gesamtenergie (kJ), Mittelwert (IQA)	146,4 (105-174,3)	145 (107,9-174)	151,5 (111,8-182)	144,8 (101,7-172)	143,8 (101-169)	0,2
Enukleationszeit (min); Median (IQA)	42 (30-58)	42 (31-59)	43 (32-58)	42 (29,5-57)	42 (30-58)	0,7
Morzellationszeit (min); Median (IQA)	10 (6-18)	17 (10-26)	12 (8-20)	9 (6-13)	7 (4-10)	<0,001
Enukleatgewicht (g); Median (IQA)	53 (33-81)	90 (69,5-113,5)	63 (48-80)	42 (30-54)	25 (18-35)	<0,001
Δ Hb (mg/dl); Median (IQA)	1,3 (0,6-2)	1,5 (0,8-2,3)	1,3 (0,7-2)	1,1 (0,5-1,8)	1,1 (0,5-1,7)	<0,001
Perioperative Bluttransfusion; n (%)	31 (2,1)	12 (2,9)	10 (2,5)	5 (1,5)	4 (1,2)	0,3
Schwere postoperative Komplikation (CDC ≥ 3); n (%)	82 (5,4)	34 (8)	22 (5,4)	21 (6,3)	5 (1,4)	0,01
Katheterisierungszeit >2 Tage; n (%)	227 (15)	82 (19,3)	59 (14,6)	44 (13,1)	42 (12)	0,021
inzidentelles Prostatakarzinom; n (%)	279 (18,4)	52 (12,3)	70 (17,3)	64 (19,1)	93 (26,6)	<0,001
inzidentelles Prostatakarzinom: pTNM-Stadium; n (%)						
pT1a	208 (74,6)	42 (80,8)	56 (80)	48 (75)	62 (66,7)	0,2
pT1b	39 (14)	3 (5,8)	7 (10)	11 (17,2)	18 (19,4)	
Unbekannt	32 (11,5)	7 (13,5)	7 (10)	5 (7,8)	13 (14)	
inzidentelles Prostatakarzinom: Gleason Grading; n (%)						0,3
≤ 6	178 (63,8)	35 (67,3)	49 (70)	42 (65,6)	52 (56)	
7	70 (25,1)	14 (26,9)	15 (21,4)	13 (20,3)	28 (30,1)	
≥ 8	11 (3,9)	1 (1,9)	0 (0)	5 (7,8)	5 (5,4)	
Unbekannt	20 (7,2)	2 (3,9)	6 (8,6)	4 (6,3)	8 (8,6)	

unter Allgemeinanästhesie während des stationären Aufenthalts (Clavien-Dindo Klassifikation $\geq 3b$), betrug in der Gesamtkohorte 5,4 % (n=82) und 15 % (n=227) der Patienten zeigten eine verlängerte Katheterisierungszeit (>2 Tage). Histopathologisch zeigte sich bei 18,4 % (n=279) der Patienten ein inzidentelles Prostatakarzinom (iPCa), wobei davon 74,6 % (n=208) dem pT1a-Tumorstadium entsprachen und 14 % (n=39) dem Stadium pT1b. Dabei wurden dem Gleason-Grading ≤ 6 63,8 % (n=178) und dem Grading ≥ 8 3,9 % (n=11) der Patienten zugeordnet.

Bei Betrachtung in Bezug auf die Energiedichte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Laser-Gesamtenergie, die Enukleationszeit und die postoperative Transfusionsbedürftigkeit. Die Laserenergie, die im Mittel der Gesamtkohorte bei 146,4 kJ (IQA 105-174,3) lag, verteilte sich in den Energiegruppen um Werte von 145 kJ (IQA 108-174) in der 1. Quartile vs. 143,8 kJ (IQA 101-169) in der 4. Quartile (p=0,2). Die Enukleationszeit lag im Median wie in der Gesamtkohorte in den Quartilen 1, 3 und 4 bei 42 Minuten, in Quartile 2 bei 43 Minuten (p=0,7). Die scheinbare Abnahme des postoperativen Transfusionsbedarfs von 2,9 % der 1. Quartile bis 1,2 % in der 4. Quartile stellte sich als ebenfalls nicht signifikant heraus (p=0,3).

Signifikante Unterschiede ergaben sich hingegen für die Morzellationszeit und das Enukleatgewicht, die analog zum Prostatavolumen mit steigender Energiedichte abnahmen: Die Morzellationszeit in der 1. Quartile lag bei 17 Minuten (IQA 10-26) vs. 7 Minuten (IQA 4-10) in der 4. Quartile und das Enukleatgewicht bei 90 g (IQA 69,5-13,5, 1. Quartile) vs. 25 g (IQA 18-35, 4. Quartile), beide p<0,001. Auch die Differenz der Hämoglobintiefstwerte vor und nach dem Eingriff, nahm mit aufsteigenden Energiequartilen im Median ab (1. Quartile 1,5 mg/dl (IQA 0,8-2,3) vs. 4. Quartile 1,1 mg/dl (IQA 0,5-1,7), p<0,001). Der Anteil an schweren postoperativen Komplikationen war in der 1. Quartile mit 8 % (n=34) am größten und nahm mit steigender Energiedichte ab, wobei er bei 1,4 % (n=5) der 4. Quartile lag, p=0,01. Ebenfalls nahm der Anteil verlängerter Katheterisierungszeiten mit steigender Energiedichte ab, wobei er in der 1. Quartile bei 19,3 % (n=82) vs. 12 % (n=42) in der 4. Quartile lag (p= 0,02).

Auch die histopathologischen Ergebnisse der Prostata-Enukleate zeigten eine klare Tendenz und teilweise signifikante Unterschiede in Bezug auf die Verteilung über die Energiedichte: das Auftreten inzidenteller Prostatakarzinome nahm mit der Energiedichte zu, wobei der Anteil in der 1. Quartile bei 12,3 % (n=53) und in der 4. Quartile mit 26,6 % (n=93) am höchsten liegt (p<0,001). Der gleiche Trend zeigte sich für die höhergradigen Tumore bei Einordnung nach der TNM-Klassifikation und Gleason-Grading, wobei hier bei kleinen Fallzahlen pro Untergruppe die Signifikanzschwellen nicht erreicht wurden (Stadium $\geq T1b$: 1. Quartile 5,8 % (n=3) vs. 19,4 % (n=18) in der 4. Quartile (p=0,2) und Gleason ≥ 8 : 1,9 % (n=1) in Quartile 1 vs. 5,4 % (n=5) in Quartile 4 (p=0,3)). Entgegengesetzt verhielt sich die Verteilung der geringergradig

malignen Tumoren, die mit steigender Energiedichte abnahmen. So war der Anteil der $\leq T1a$ Tumoren mit 80,8 % (n=42) im 1. Quartil am höchsten und mit 66,7 % (n=62) im 4. Quartil (p=0,2) am niedrigsten. Tumoren mit dem Gleason-Wert ≤ 6 lagen in Quartile 1 bei 67,3 % (n=35) vs. 56 % (n=52) in Quartile 4 (p=0,3).

4.3 Postoperative Ergebnisse (Follow-Up)

Die postoperativen Ergebnisse des Follow-Ups sind in Tabelle 3 dargestellt (s. u.). In der Gesamtkohorte lag die Follow-Up-Zeit im Median bei 40 Monaten (IQA 26-59). Für die in Fragebögen subjektiv erhobenen funktionellen Ergebnisse ergab sich folgendes Bild: Der Gesamt IPSS-Wert lag im Median bei 3 (IQA 1-6), wobei die IPSS-Unterteilung für irritative LUTS den medianen Wert von 2 (IQA 1-4) und für Drangbeschwerden den medianen Wert von 1 (IQA 0-3) ergab. Die QoL der Gesamtkohorte lag postoperativ im Median bei 1 (IQA 0-2), der IIEF-5 wurde mit 10 (IQA 5-19) ermittelt. Eine Harninkontinenz wurde von 4,3 % (n=25) Patienten angegeben, der mediane PSA lag bei 0,41 (IQA 0-1,1). Abbildung 3 verbildlicht die frühfunktionellen Outcome Ergebnisse, die durch apparative Testung im stationären Rahmen erhoben wurden: der Qmax der Gesamtkohorte verbesserte sich im Median um 12 ml/s (IQA 5,1-20,6), die mediane Reduktion des Restharns lag bei 80 ml (IQA 21-150) und 3,4 % (n=51) der Patienten erlitten postoperativ einen Harnverhalt.

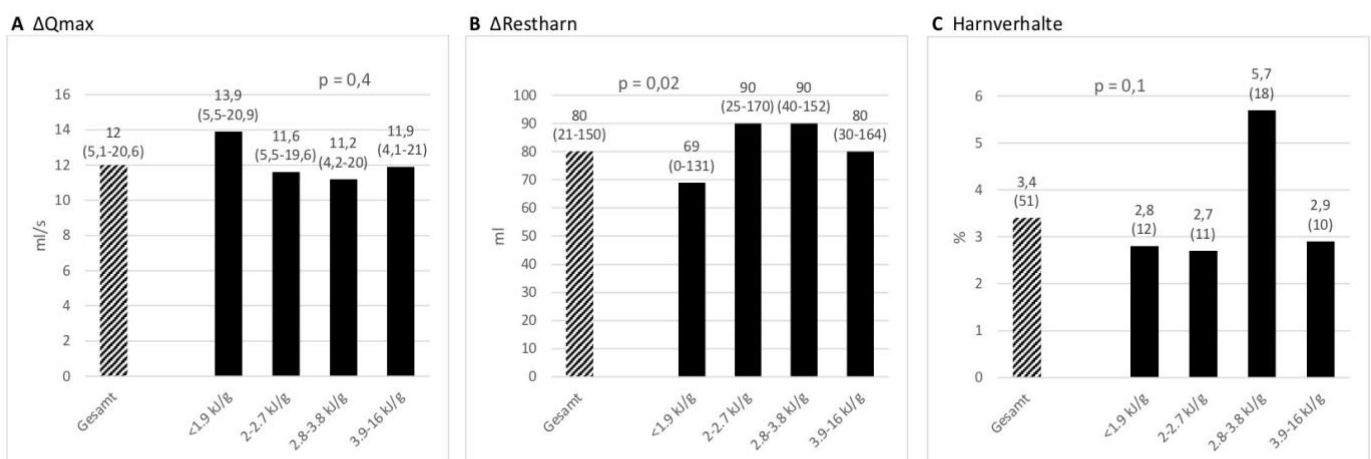


Abbildung 3: Postoperative Uroflowmetrie, Restharn und Harnverhalte

A: Delta Qmax (ml): prä- vs. postoperativer maximaler Fluss in der Uroflowmetrie; Median, Interquartilenabstand (IQA)

B: Delta PVR (ml): prä- vs. postoperative Differenz der Restharnvolumina; Median, IQA

C: Harnverhalte % (n)

Einer chirurgischen Nachbehandlung mussten sich 1,4 % (n=8) der Patienten unterziehen, wobei je 0,35 % (n=2) auf die TURP und Transurethrale Resektion des Blasenhalses (TURBN) sowie 0,69 % (n=4) auf die Direkte visuelle interne Urethrotomie (DVIU) entfielen.

Bei Stratifizierung nach der Energiedichte zeigt sich eine ausgeglichene Verteilung der medianen Follow-Up Zeit in allen Kohorten (p=0,1). Signifikante Unterschiede der postoperativen Ergebnisse zeigte das Follow-Up für die Werte des IPSS, die QoL sowie die Restharnreduktion. Für den IPSS-Wert zeigt sich das niedrigste Ergebnis mit 2 (IQA 1-4) in der 1. Quartile, wobei die Werte ansteigen auf 4 (IQA 2-7,5) in der 4. Quartile. Die QoL verhielt sich in gleicher Weise in Bezug auf die Energiedichte. Die medianen Werte lagen zwar über alle Gruppen bei 1, jedoch unterscheiden sich die Interquartilenabstände signifikant und nehmen mit steigender Energiedichte höhere Werte an (0-1 in der 1. Quartile bis zu 1-2 in der 4. Quartile (p<0,001)). Auch Restharnreduktion zeigte signifikante Unterschiede über die Energiequartile (p=0,02), wobei mit den höchsten Werten in Quartile 2 und 3 keine klare Korrelation mit dem Anstieg der Energiedichte abzulesen war (vgl. Abb. 3).

Keine klare Verteilungstendenz oder signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Verteilung der IIEF-5 Werte über die Energiequartile (p=0,1). Ebenso verhielt es sich mit der postoperativen Inkontinenz, die sich in Quartile 1 und 4 mit vergleichbaren Werten (3,8 % / 3,1 %) und dem Höchstwert in der 2. Quartile (5,3 %) darstellt.

Der PSA-Wert der Gesamtkohorte lag im Median bei 0,41 ng/ml (IQA 0-1,1), in der 1. Quartile bei 0,4 ng/ml (IQA 0-1,2), in der 2. Quartile bei 0,39 ng/ml (IQA 0-1), in der 3. Quartile bei 0,25 ng/ml (IQA 0-1,1) und in der 4. Quartile bei 0,51 ng/ml (IQA 0-1,36), und zeigt so gerade keinen signifikanten Unterschied (p=0,08). Die PSA-Werte zeigten auch keine signifikanten Unterschiede (p=0,08) oder klare Relation zur Energiedichte, wobei sie um den medianen

Tabelle 3 Querschnitts-Langzeit-Follow-Up

	Gesamtkohorte	Energiedichte (Quartile)				p-Wert
		<1,9 kJ/g	2-2,7 kJ/g	2,8-3,8 kJ/g	3,9-16 kJ/g	
Patienten, n (%)	576 (100)	158 (27,4)	149 (25,9)	140 (24,3)	129 (22,4)	
Follow-Up Zeit (Monate), Median (IQA)	40 (26-59)	40 (24-54)	44 (30-60)	40 (28-59)	40 (27-63)	0,1
IPSS, Median (IQA)	3 (1-6)	2 (1-4)	3 (1,5-6)	4 (2-8)	4 (2-7,5)	0,01
IPSS irritative Beschwerden Median (IQA)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2,5 (2-4)	3 (2-4)	0,02
IPSS Drangbeschwerden Median (IQA)	1 (0-3)	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3,5)	2 (0-3)	<0,001
QoL, Median (IQA)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	1 (1-2)	<0,001
IIEF-5 Wert, Median (IQA)	10 (5-19)	13 (5-19)	12 (5-18)	8 (5-18)	9,5 (5-19)	0,1
Bestehende Inkontinenz (jeden Typs), n (%)	25 (4,3)	6 (3,8)	8 (5,3)	7 (5)	4 (3,1)	0,1
PSA (ng/ml), Median (IQA)	0,41 (0-1,1)	0,4 (0-1,2)	0,39 (0-1)	0,25 (0-1,1)	0,51 (0-1,36)	0,08
chirurgische Nachbehandlung, n (%)						0,5
Insgesamt	8 (1,4)	2 (1,3)	3 (2)	1 (0,71)	2 (1,6)	
TURP	2 (0,35)	1 (0,63)	0 (0)	0 (0)	1 (0,78)	
TURBN	2 (0,35)	0 (0)	2 (1,34)	0 (0)	0 (0)	
DVIU	4 (0,69)	1 (0,63)	1 (0,67)	1 (0,71)	1 (0,78)	

Wert von 0,41 ng/ml (IQA 0-1,1) in der Gesamtkohorte schwanken und die größte Differenz zwischen der 3. und 4. Quartile lagen (0,25 (0-1,1) vs. 0,51(0-1,36)). Ebenso ergaben sich bei der Verteilung der chirurgischen Nachbehandlungen keine ablesbaren Tendenzen oder signifikanten Unterschiede zwischen den Energiequartilen (alle p=0,5), siehe Tabelle 3.

4.4 Multivariable Modelle

4.4.1 Einfluss der Energiedichte auf den IPSS und die QoL

Der Einfluss der Energiedichte auf den IPSS und die QoL wurde mittels linearer multivariabler Regressionsanalyse - adjustiert für Alter, das Prostatavolumen, den ASA-Score und die sequenzielle Anzahl der durchgeführten Eingriffe des jeweiligen Chirurgen - untersucht (s. Methodik) (Tabelle 4). Für den IPSS zeigte sich hierbei eine signifikante Assoziation für alle Energiequartilen (alle p<0,002) mit zunehmendem Effekt bzw. Koeffizienten mit steigender Energiedichte (z.B. 2,01 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,75 - 3,27), p=0,002 in der 1. Energiequartile (2-2,7 kJ/g) vs. 2,41 (95%KI 0,93 - 3,9), p=0,002 in der 4. Energiequartile (3,9-16 kJ/g)). Ebenso verhielt es sich für die QoL, für die der Koeffizient mit steigender Energiedichte ebenso anstieg.

Tabelle 4 Multivariable lineare Regressionsanalyse[&] für IPSS und QoL sowie logistische Regressionsanalyse[%] für das Auftreten von iPCA

IPSS		Ceof.	95% CI	p-Wert		
Energiedichte	<1.9	Ref.				
	2 - 2.7 kJ/g	2.01	.75 – 3.27	0.002		
	2.8 - 3.8 kJ/g	2.58	1.17 – 4.0	<0.001		
	3.9 - 16 kJ/g	2.41	.93 – 3.9	0.002		
QoL		Ceof.	95% CI	p-Wert		
	<1.9 kJ/g	Ref.				
	2 - 2.7 kJ/g	.26	-0.05 – .57	0.1		
	2.8 - 3.8 kJ/g	.47	.23 – .91	0.001		
	3.9 - 16 kJ/g	.52	.16 – .88	0.005		
iPCA		OR	95% CI	p-Wert		
	<1.9 kJ/g	Ref.				
	2 - 2.7 kJ/g	1.4	.96 – 2.1	0.11		
	2.8 - 3.8 kJ/g	1.4	.88 – 2.15	0.16		
	3.9 - 16 kJ/g	2.04	1.31 – 3.17	0.002		

[&]Adjustiert für Alter, Prostatavolumen, ASA-Wert >2, sequenzielle Anzahl der HoLEP-Eingriffe eines individuellen Chirurgen

[%]Adjustiert für Alter, Prostatavolumen, ASA-Wert >2, Präoperativer PSA-Wert, body mass index

4.4.2. Assoziation von Energiedichte und Auftreten inzidenteller Prostatakarzinome

Da sich in der deskriptiven Analyse eine Häufung inzidenteller Prostatakarzinome in der vierten Energiequartile zeigte, wurde eine ergänzende Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, präoperativen PSA-Wert, BMI und ASA Score erstellt. Letztere bestätigt eine signifikante Assoziation zwischen sehr hoher Energiedichte (4. Quartile) und dem Auftreten eines inzidentellen Prostatakarzinoms (Odds Ratio 2,04 (95% KI 1,31 – 3,17), $p < 0,002$). Für die ersten drei Quartilen ließ sich dieser Effekt nicht festhalten.

5 DISKUSSION

Die Holmium Laser Enukleation der Prostata steht seit Ende der 1990er Jahre als effektive und sichere operative Therapieoption bei LUTS auf Grund von BPH zur Verfügung, und wird unabhängig der Prostatagröße als Standardtherapie empfohlen (Li et al. 2014; Tan et al. 2007; Montorsi et al. 2008; Lourenco et al. 2008; Das, Han, und Hardacker 2020). Trotz hoher Level-1 Evidenz hat die HoLEP bis dato keine flächendeckende Verbreitung erfahren - zu sehen an der geringen Anzahl an institutionellen Serien in der Literatur sowie den jährlichen Operationszahlen, z.B. in Deutschland und anderen westlichen Ländern. Als mögliche Gründe für diesen Umstand werden eine flache Lernkurve und hohe Anschaffungskosten angeführt. Vor diesem Hintergrund wurde in den vergangenen Jahren die Möglichkeit einer kostengünstigeren Low-Power HoLEP postuliert (Elshal et al. 2018; Scoffone und Cracco 2018). In den genannten Arbeiten boten sich neben einer nicht-Unterlegenheit der low-power HoLEP (40 vs. 100 W) Hinweise für Unterschiede im funktionellen Ergebnis wie bspw. eine geringere Inzidenz an irritativen Miktionsbeschwerden (Elshal et al. 2018; Becker, Gross, und Netsch 2018; Scoffone et al. 2017). Interessanterweise findet sich für den Energieverbrauch bzw. den Zusammenhang von applizierter Laser-Energie und Outcome im herkömmlichen High Power-HoLEP-Setup bis dato keine Evidenz. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Zusammenhang von applizierter Laserenergie, in Form der Laser-Energiedichte (Gesamtenergie des Eingriffs bezogen auf die Masse der enukleierten Prostata), und prozeduralem und funktionellen Outcome der Patienten retrospektiv zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse zeigen einen Einfluss der Energiedichte auf das postoperative funktionelle Outcome; konkret ist die operativ applizierte Energie signifikant negativ mit dem postoperativen IPSS und der QoL assoziiert. Somit konnten wir zeigen, dass die Patienten bei geringerer Energiedichte der HoLEP bessere postoperative IPSS-Werte und eine höhere Lebenszufriedenheit bezüglich der Miktionsfunktion angeben. Interessanterweise zeigt sich dieser Zusammenhang unabhängig der Stratifizierung der IPSS-Werte nach obstruktiven und irritativen LUTS. Vergleichbare Untersuchungen liegen bisher nur zur Gegenüberstellung von High- vs. Low-Power HoLEP vor. Scoffone et al. nennen keine signifikanten Unterschiede von High- vs. Low-Power-HoLEP hinsichtlich der IPSS-Gesamt-Werte und Eingriffsdauer, berichten aber über niedrigere irritative IPSS-Werte in der Low-Power-Gruppe (18 Hz, 2,2 J vs. 50 Hz, 2 J) (Scoffone et al. 2017). Elshal et al. (2018) erwarteten daher geringere irritative Beschwerden in ihrer Low-Power-HoLEP Gruppe, fanden jedoch bei gleicher Effektivität keine signifikanten Unterschiede im IPSS der High- vs. Low-Power Gruppe (50 Hz vs. 25 Hz bei 2 J). Die postoperative Reduktion des Gesamt-IPSS lag in unserer Gesamtkohorte bei 16, was

den Werten von Khan et al. (2015) und Scoffone et al. (2017) entspricht. Es könnte angenommen werden, dass die gezeigten Unterschiede des IPSS und IIEF-5 in den Energiequartilen lediglich auf die jeweiligen Prostatavolumenunterschiede zurückzuführen sind. Dagegen anzuführen sind die Gleichverteilung der Symptomlast und Score-Werte präoperativ, sowie die Adjustierung im multivariablen Modell (u. a. für das Operationsvolumen der einzelnen Operateure): Die Energiedichte ist signifikant mit der Höhe des IPSS und der QoL assoziiert. Sicherlich ist die klinische Effektstärke der gefundenen, signifikanten Unterschiede differenziert zu beurteilen. Der Unterschied der medianen IPSS-Werte der 1. Quartile (2 (IQA 1-4)) und der 4. Quartile (4 (IQA 2-7,5)) liegt auf der 35 Punkte umfassenden Skala um 2 Punkte auseinander und je einen Punkt vom medianen IPSS-Wert (3 (IQA 1-6)) entfernt. Auch wenn Interquartilenabstände darauf hinweisen, dass sich am Rande der Quartilen durchaus Patienten mit deutlichen Punktwert-Differenzen befinden, ist der annehmbare klinische Effekt als nicht übermäßig stark zu bewerten. Analog ist die klinische Effektstärke der QoL zu betrachten, hier liegen die signifikanten Unterschiede der 6-wertigen Skala zwischen der 1. Quartile (1 (IQA 0-1)) und 4. Quartile 1 (IQA 1-2)) lediglich in der Differenz der Interquartilenabstände bzw. Mittelwerte.

Abschließend lässt sich anhand unserer Daten festhalten, dass - ungeachtet der Effektstärke - eine geringere Energiedichte eine signifikante Reduktion postoperativer LUTS bedingt, und sich hiermit eine Möglichkeit bietet, das funktionelle Ergebnis bzw. die Symptombelastung und letztlich Lebensqualität der Patienten weiter zu optimieren.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Arbeit ist die Auswirkung der Energiedichte auf die erektile Funktion. Betrachtet man die vermutete Dicke der chirurgischen Kapsel der Prostata von ca. 0,5 bis 2 mm (Sattar et al. 1995) in Relation zur Eindringtiefe des Holmium Lasers von bis zu 0,4 mm, so wäre ein negativer Einfluss bzw. eine Schädigung der Nervi erigentes im Rahmen der Enukleation denkbar. Die gegenwärtige Evidenz zur sexuellen Funktion nach HoLEP bietet hinsichtlich der erektilen Funktion heterogene Daten (Becher und McVary 2014). Global betrachtet scheint die HoLEP keinen Einfluss auf die erektile Funktion zu haben, wobei wohl einzelne Subgruppen, z.B. Patienten mit bereits bestehender erektiler Dysfunktion, betroffen sein können (Placer et al. 2015). Unsere Daten bieten keinen Anhalt für eine Assoziation aus postoperativem IIEF-5-Wert und eingetragener Laserenergie. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Elshal et al. (2018), die ebenfalls keinen Unterschied der erektilen Funktion in ihrem Vergleich von High- vs. Low-Power-HoLEP fanden, wobei hier 50 Hz vs. 25 Hz bei 2 J und 100 W Geräteeinstellung verglichen wurden, und der IIEF-15 zum Einsatz kam.

Auch der Einfluss der Energiedichte auf die Notwendigkeit von Folgeoperationen bedarf weiterer Diskussion. Scoffone et al. (2017) postulieren einen negativen Effekt hoher Lasergieneinträge besonders auf den Blasen Hals, welcher zu postoperativer Dysurie und irritativen LUTS führt. Hypothesengenerierend wäre hier also Entzündungsreaktion, Atrophie, und schließlich Fibrosierung denkbar (Cantu und Steffe 2013; Widgerow 2011), welche zu einer höheren Rate an Blasenhalssklerosen führen könnte. Generell wird die Inzidenz letzterer zwischen 0 und 5,4 % angegeben und kann also ein mitunter nicht unerhebliches Ausmaß annehmen (Chen, Correa, und Santucci 2016). Becker et al (2018) gehen in ihrem Vergleich von High- vs.- Low-Power-HoLEP im Bereich der Komplikationen auf Nachblutungen und Transfusionsbedarf ein, jedoch nicht auf Nachoperationen. Elshal et al. (2018) geben neben Blutungskomplikationen an, dass keiner ihrer Patienten wegen subvesikaler Obstruktion nachoperiert werden musste. In unserer Kohorte zeigt sich die Sicherheit der HoLEP für die ganze Bandbreite der Prostatagrößen und Energiedichten.

In der deskriptiven Analyse zeigt sich darüber hinaus, dass sich in der Kohorte der geringsten Energiedichte die höchsten Werte für postoperativen Hb-Abfall, Katheterisierungszeit und Komplikationsrate \geq CDC 3 finden. Diese Werte nehmen kontinuierlich über die steigenden Energiequartilen ab. Dabei muss bemerkt werden, dass die angegebene Rate an schweren Komplikationen im überwiegenden Teil Blasentamponaden ausmachen, die unter Vollnarkose (damit CDC 3b) endoskopisch entfernt wurden. Diese komplikativen Ergebnisse stehen im Kontrast mit den bekannten Untersuchungen zum Vergleich von High- und Low-Power HoLEPs, eine direkte Untersuchung bzgl. dieser Aspekte in Abhängigkeit der Energiedichte liegt bisher nicht vor. So geben Elshal et al. (2018) und Scoffone et al. (2017) keine Unterschiede ihrer High- und Low-Power-Gruppe hinsichtlich des Hb-Unterschiedes, der Katheterisierungszeit und der Frühkomplikationen an. Becker et al. (2017) geben eine erhöhte Blutungstendenz in Ihrer Low-Power-Gruppe an, beziehen diese aber auf antikoagulatorische Vormedikation. Des Weiteren finden sie keine erhöhte Komplikationsrate in der Low-Power-Gruppe. Die in unserer Kohorte gefundenen Unterschiede in Hb-Abfall, Katheterisierung und Komplikation scheinen daher nicht mit der Methode als solches, sondern bei unserer Betrachtungsweise bedingt zu sein durch die Prostatavolumenverteilung über die Energiequartile, welche bei den High- und Low-Power-Vergleichen keine Rolle spielte. In unserer Studienkohorte findet sich eine signifikante Verteilung der Prostatavolumina umgekehrt zur Höhe der Energiedichte, d.h. in der Quartile der niedrigsten Energiedichte finden sich die größten Prostataen, die kleinsten Prostataen wurden mit hoher Energiedichte enukleiert. Diese Verteilung ist bedingt durch die Methode der HoLEP als solche, da mit zunehmendem Volumen eine effektivere E nukleation gelingt (Shah et al. 2008). Auch der Blick

auf die Gesamtenergie bestätigt diesen Zusammenhang: in den Kohorten mit geringerer Energiedichte entspricht die Gesamt-Laserenergie im Median den Kohorten mit größerer Energiedichte, da Prostata mit großen Volumina effizienter operiert werden können als die kleineren. Die publizierten Untersuchungen bezüglich Komplikationen bei HoLEP kommen zu heterogenen Aussagen, wobei Shah et al (2008) in Einklang mit unseren Ergebnissen zeigten, dass mit zunehmender Prostatagröße Blutungskomplikationen sowie Katheterisierungszeiten zunehmen. Unsere hohe Rate an CDC \geq 3-Komplikationen scheint durch die größere Blutungstendenz bei großen Prostata und damit auftretende postoperative Blasantamponaden bedingt zu sein. Auf die Gesamtkohorte bezogen findet sich in unserer Kohorte mit einem Anteil von 5,4 % CDC \geq 3-Komplikationen ein vergleichbarer Anteil wie Becker et al. (2017), die über 5,5 % CDC \geq 3-Komplikationen berichten.

Schließlich ist ein weiteres wichtiges Ergebnis das Auftreten und die Verteilung der inzidentellen Prostatakarzinome auf die Studienkohorten. Mit 18,4 % (n=279) der Fälle in der Gesamtkohorte fällt der Anteil an iPCas hoch aus, wobei Ahyai et al. in ihrer Metaanalyse Anteile von 4,8 % bis 11,5 % berichten (Ahyai et al. 2010) und vergleichbare institutionelle Serien einen ähnlichen Anteil an iPCas von 15 % berichten (Herlemann et al. 2017). Es ist zu vermuten, dass dieser hohe Anteil in unserer Kohorte der sehr genauen pathologischen Auswertung und Registrierung einer großen Zahl an fraglich signifikanten pT1a Tumoren (74,6 %) mit atypischen Zellen in unter 3 % des Gewebes zuzuschreiben ist. Bei der Verteilung dieser Tumoren in unserer Kohorte fällt aber auf, dass mit zunehmender Energiedichte (und damit abnehmendem Prostatavolumen), die Gesamthäufigkeit von iPCas von 12,3 % (n=52) in der 1. Quartile auf 26,6 % (n=93) in der 4. Quartile stark zunimmt. Zudem fällt der Anteil der weniger bedenklichen pT1a Tumoren mit dem Anstieg der Energiedichte ab (1. Quartile 80,8 % vs. 66,7 % 4. Quartile), wobei die pT1b Tumoren bei höherer Energiedichte (und kleineren Prostata) prozentual zunehmen: 5,8 % in der 1. Quartile vs. 19,4 % in der 4. Quartile. Ein äquivalentes Bild ergibt sich - wie in 4.2 beschrieben - für das Gleason-Grading: bei niedriger Energiedichte zeigten sich anteilmäßig mehr geringergradige Karzinome, bei höherer Energiedichte vermehrt höhergradige Karzinome. Es zeigt sich also in der Kohorte der hohen Energiedichte mit kleinen Prostata ein bedeutender Anteil an risikobehafteten malignen Tumoren, die in unserem präoperativen Screening per DRU und PSA-Bestimmung nicht gefunden wurden. Die Studienlage hierzu ist heterogen, unsere Daten bestätigen aber die Arbeit von Bhojani et al., in welcher ein geringes Prostatavolumen (neben dem Patientenalter und PSA Wert) signifikant mit dem Auftreten eines inzidentellen PCa vergesellschaftet war (Bhojani et al. 2015). Andere Arbeiten stellen dagegen keine Assoziation von Eneukeationsvolumen und dem Auftreten eines PCa her (Herlemann et al. 2017). In diesem

Kontext sollte erwähnt werden, dass der Anteil an Patienten, denen basierend auf einer präoperativen PSA-Erhöhung eine weitere Abklärung empfohlen bzw. angeboten wurde, und welche diese aus persönlichen Abwägungen nicht wahrnehmen wollten, in unserer Kohorte nicht bekannt ist. Davon abgesehen stützen unsere Daten die These, dass insbesondere bei relativ "kleinen" Prostaten - in unserem Fall <60 ml in der 4. Energiequartile - ein präoperatives Screening mittels DRU und PSA-Bestimmung nur eine unzureichende Spezifität bzw. Sensitivität erreicht.

Die Beurteilung der klinischen Signifikanz von inzidentellen Prostatakarzinome ist nach wie vor ungenügend geklärt (Matoso und Epstein 2019). In Autopsiestudien unbehandelter Patienten als auch nach chirurgischer BPH-Therapie sind iPCA-Befunde ohne vorherige klinische Auffälligkeit oder Diagnostizierbarkeit häufig (Prävalenz bei Autopsie-Patienten >80 Jahre um 60 %, nach BPH-Chirurgie 5 bis 15 %) (Abedi et al. 2020; Bell et al. 2015; Herlemann et al. 2017). Daher stellt sich die komplexe Frage nach dem Nutzen der Diagnostik mit Chance auf adäquate Behandlung gegenüber dem Risiko von Über-Diagnostik und Über-Therapie (Bell et al. 2015). Herausforderung dabei ist es, gute prognostische Marker zu identifizieren, die Aufschluss zu klinischer Symptomprogredienz und dem Überleben geben. Hier kommt zum jetzigen Zeitpunkt vor allem der Gesamt-PSA-Wert, die PSA-Dichte und der Gleason-Score zum Einsatz (Abedi et al. 2020; Capitanio et al. 2008), wobei in unserer Kohorte diese Marker gerade für die höhergradigen Tumoren in kleinen Prostaten keine suffiziente Karzinomdetektion erbrachten. Die Frage nach der klinischen Signifikanz stellt sich vor allem auch für die große Anzahl an niedriggradigen Tumoren (pT1a, Gleason ≤ 6) in unserer Kohorte. Elkoushy et al. schreiben diesen Tumoren gute funktionelle und onkologische Prognosen zu (Elkoushy, Elshal, und Elhilali 2015) und ein Vorgehen der aktiven Surveillance (WW) scheint angemessen zu sein. Durch die unklare Studienlage zum Überleben von Patienten mit inzidentell gefunden Karzinome nach HoLEP oder anderen transurethralen BPH-Therapien findet sich bisher keine Leitlinienempfehlung und häufig muss eine individualisierte Therapieentscheidung getroffen werden (Capitanio et al. 2008; Gravas et al. 2019). Die prognostischen Merkmale und verlässliche klinische Marker für inzidentelle Prostatakarzinome nach chirurgischer BPH-Therapie, insbesondere für Tumore höheren Grades ($\geq T1b$, Gleason >8), sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Unsere Analyse stratifiziert die Patienten wie dargestellt nach Energiedichte, das heißt nach applizierter Laserenergie pro Masse. Diese Betrachtungsweise haben schon andere Arbeitsgruppen vorgenommen (vgl. Elshal et al. 2018, Valdivieso et al. 2016). Eine andere mögliche Betrachtungsweise wäre der Bezug der Energie zur Prostataoberfläche anstatt der Masse, da sich die Energieapplikation bei der HoLEP nicht gleichmäßig auf das gesamte

Volumen verteilt, sondern im Besonderen bei der Koagulation subkapsulär zum Einsatz kommt. So wird der Großteil der Energie – neben der Laserabgabe bei der Durchtrennung von Gewebebrücken – auf die kugelhähnliche Oberfläche abgegeben. Dies ist im Besonderen der Fall, wenn

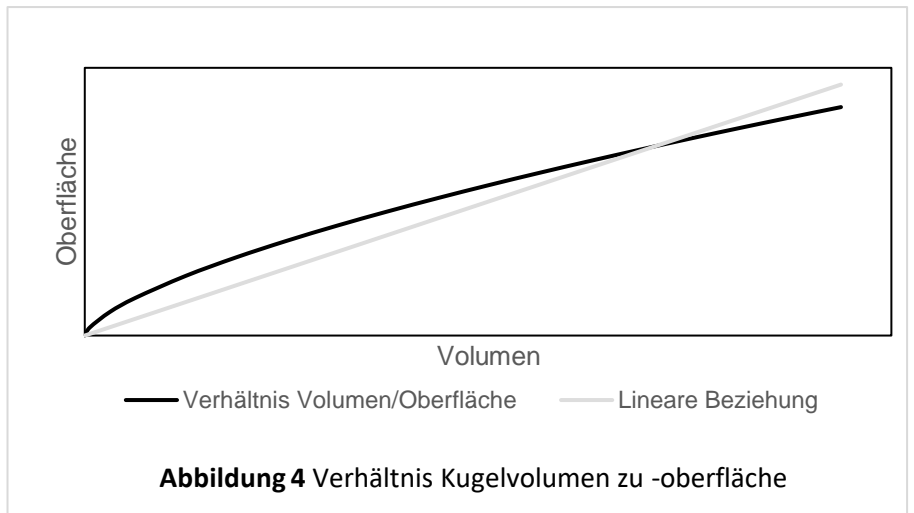


Abbildung 4 Verhältnis Kugelvolumen zu -oberfläche

die von Scoffone et al. (2018) empfohlene „en-bloc no-touch“ Technik durchgeführt wird, bei welcher die Prostata in Gänze enukleiert und der Laser vornehmlich mit etwas Abstand zum Gewebe zur Koagulation entlang der Kapsel eingesetzt wird. Aus der Geometrie ergibt sich, dass die Oberfläche der Prostata – angelehnt an das Kugelvolumen – nicht linear mit dem Volumen zunimmt, sondern dem in Abbildung 4 dargestellten Verhältnis folgt. Eine Betrachtung von Energieeintrag in Relation zur Oberfläche in einer Kohorte mit reinen „en-bloc no-touch“ HoLEPs, könnte den geometrischen Bedingungen noch besser gerecht werden. So könnte der bei uns aufgetretene Effekt der strengen Prostatavolumenverteilung mit der Energiedichte etwas abgemildert werden. In unserer Kohorte wurde in 1-, 2- oder 3-Lappentechnik operiert, bei welchen es ebenfalls im Prostatastroma zu unterschiedlich großen Energieabgaben kommt, sodass die Betrachtungsweise „Energie pro Masse“ die einzig zulässige ist. Für zukünftige Untersuchungen mit „en-bloc no-touch“-Kohorten könnte eine Betrachtung der Einflüsse der Energie mit Bezug auf die Prostataoberfläche interessante Aufschlüsse geben.

Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf, von welchen die wohl wichtigste der retrospektive Charakter der Untersuchung darstellt. So könnten mögliche Confounder, wie präoperativ nicht erkannte funktionelle Einschränkungen oder nicht erfasste Einflüsse auf die Miktionsfunktionen oder Erektionsfunktion nicht absolut ausgeschlossen werden. Um dieser Limitation zu begegnen, wurden für die wichtigen Zielgrößen multivariable Modelle berechnet, um unabhängige Einflüsse auf die Ergebnisse zu identifizieren. Die postoperativen Erhebungen wurden mittels Querschnitts-Follow-Up erhoben, d.h. es wurden alle eingeschlossenen Patienten einmal befragt – aber nicht zu einem oder ggf. mehreren, festgelegten Zeitpunkten postoperativ. Ein solches Längsschnitt-Follow-Up könnte den Verlauf des funktionellen Outcomes und eventuelle Komplikationen ggf. noch genauer darstellen. Mit einer Rate von 38 % ist die Antwort-Quote unseres Follow-Ups vergleichbar mit der Literatur (Nakash et al. 2006), allerdings kann hier ein sogenannter "Response-bias" bzw. eine Antworttendenz nicht ausgeschlossen werden. Auch wurden für die postoperative spät-funktionelle Bewertung (Miktionsfunktion, erektile Funktion) lediglich subjektive Werte aus den bekannten Scoringsystemen verwendet und keine objektivierten Messwerte erhoben (diese wurden lediglich für die frühfunktionellen Miktionscharakteristika und Restharnwerte angewendet). Bezüglich des funktionellen Outcomes ist die subjektive Einschätzung aber möglicherweise relevanter als objektiv-apparativ erhobene Werte anzusehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die benigne Prostatahyperplasie ist eine häufige Krankheit des alternden Mannes und führt in vielen Fällen zu behandlungsbedürftigen Lower Urinary Tract Symptoms. Diese werden zunächst medikamentös behandelt, wobei es häufig im Verlauf einer chirurgischen Therapie bedarf. Die Holmium Laser Enukleation der Prostata steht seit den späten 1990er Jahren als operative Behandlungsoption zur Verfügung. Ihre Effektivität und Sicherheit wurde in zahlreichen Studien belegt, sodass auch die aktuellen Behandlungsleitlinien die HoLEP zur Behandlung von LUTS bei BPH unabhängig der Prostatagröße empfehlen. Es liegen mehrere Untersuchungen zum Vergleich von High- und Low-Power-HoLEPs vor, wobei noch keine Studie zum Einfluss der Energiedichte auf das prozedurale und funktionelle Outcome durchgeführt wurde. Wir erfassten retrospektiv 1515 HoLEP Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und untersuchten in einer deskriptiven Analyse die Zusammenhänge der Energiedichte und des prozeduralen und funktionellen Outcomes. Dabei wurde vier Quartilen der Energiedichte gebildet und untereinander verglichen. Bei ausgeglichenen Basischarakteristika der Patientenkohorten zeigten sich die präoperativen funktionellen Werte (IPSS, QoL, IIEF-5, Qmax) ohne signifikanten Unterschied unter den Quartilen. Es zeigt sich eine negative Korrelation des Prostatavolumens zur Energiedichte und ebenso eine negative Korrelation des prä- und post-operativen Hämoglobinwertes, der Katheterisierungszeit, von schweren Komplikationen sowie dem Auftreten inzidenteller Prostatakarzinome. Das postoperative Outcome zeigte einen direkt positiven Zusammenhang von Energiedichte und IPSS, QoL und Restharnreduktion. Keinen Einfluss zeigte die Energiedichte auf die erektile Funktion, den Qmax, Harninkontinenz, den Bedarf an Nachoperationen und das Auftreten von Harnverhalten. Die multivariablen Regressionsanalysen bestätigten die Assoziation von IPSS/QoL, sowie dem Auftreten von inzidentellen Prostatakarzinome und der Energiedichte. Es zeigte sich somit ein leichter klinischer Vorteil durch die Reduktion der Laserenergie auf das funktionelle Outcome. Die erhöhte Komplikationsrate der Patienten mit niedriger Energiedichte werten wir als Bias, welches durch die Prostatavolumenverteilung begründet ist. Es bestätigt sich die von anderen Arbeitsgruppen aufgestellte These, dass die Modulation der Energiedichte das funktionelle Ergebnis der HoLEP beeinflusst bzw. optimieren lässt. Der Relation der Prostataoberfläche zur applizierten Energie könnten Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Weiterhin bedarf genauerer Untersuchung die Signifikanz von inzidentellen Prostatakarzinome nach HoLEP sowie die Suche nach aussagekräftigen Prognoseparametern.

ABKÜRZUNGEN

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BOO	Bladder Outlet Obstruction
BPE	Benigne Prostatic Enlargement
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostata Syndrom
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat
CDC	Clavien-Dindo-Klassifikation (Clavien-Dindo-Classification)
CT	Computertomographie
DVIU	Direkte visuelle interne Urethrotomie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	Digital-rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
Hb	Hämoglobin
HoLAP	Holmium Laser Ablation der Prostata
HoLEP	Holmium Laser Enukleation der Prostata
IEFF	International Index for Erectile Function
iPCa	inzidentelles Prostatakarzinom
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQA	Interquartilenabstand
KI	Konfidenzintervall
LJ	Lebensjahr
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
oAE	offene Adenomenukleation der Prostata
OP	Operation
PSA	Prostata Spezifisches Antigen

Qmax Maximaler Harnfluss (Uroflowmetrie)

QoL Quality of Life, Lebensqualität

TRUS Transrektaler Ultraschall

TURBN Transurethrale Resektion des Blasenhalses (trans urethral resection of the bladder neck)

TURP Transurethrale Resektion der Prostata

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

WHO World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

WW Watchful Waiting

Die in dieser Arbeit erwähnten Unternehmens-, Produkt- oder Markenbezeichnungen können Marken oder eingetragene Markenzeichen der jeweiligen Eigentümer sein. Die Wiedergabe von Marken- und/oder Warenzeichen in dieser Arbeit berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese als frei von Rechten Dritter zu betrachten seien. Alle erwähnten Marken- und/oder Warenzeichen unterliegen uneingeschränkt den länderspezifischen Schutzbestimmungen und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer.

LITERATUR

- Abedi, A. R., S. Ghiasy, M. Fallah-Karkan, A. Rahavian, und F. Allameh. 2020. 'The Management of Patients Diagnosed with Incidental Prostate Cancer: Narrative Review', *Res Rep Urol*, 12: 105-09.
- Ahn, H. S., S. J. Kim, J. B. Choi, S. H. Choo, K. H. Shim, und S. I. Kim. 2019. 'Long-term cost comparison between surgical and medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a study using hospital billing data', *BJU Int*, 123: E79-E85.
- Ahyai, Sascha A., Peter Gilling, Steven A. Kaplan, Rainer M. Kuntz, Stephan Madersbacher, Francesco Montorsi, Mark J. Speakman, und Christian G. Stief. 2010. 'Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Enlargement', *European Urology*, 58: 384-97.
- Asimakopoulos, Anastasios D., Cosimo De Nunzio, Ervin Kocjancic, Andrea Tubaro, Peter F. Rosier, und Enrico Finazzi-Agrò. 2016. 'Measurement of post-void residual urine', *Neurourology and Urodynamics*, 35: 55-57.
- Barakzai, M. A. 2019. 'Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review', *Asian Pac J Cancer Prev*, 20: 661-66.
- Barry, M. J., F. J. Fowler, Jr., M. P. O'Leary, R. C. Bruskewitz, H. L. Holtgrewe, und W. K. Mebust. 1995. 'Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association', *Med Care*, 33: As145-55.
- Becher, E. F., und K. T. McVary. 2014. 'Surgical Procedures for BPH/LUTS: Impact on Male Sexual Health', *Sex Med Rev*, 2: 47-55.
- Becker, B., A. J. Gross, und C. Netsch. 2018. 'Safety and efficacy using a low-powered holmium laser for enucleation of the prostate (HoLEP): 12-month results from a prospective low-power HoLEP series', *World J Urol*, 36: 441-47.
- Bell, K. J., C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, und P. Glasziou. 2015. 'Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies', *Int J Cancer*, 137: 1749-57.
- Bhojani, N., R. S. Boris, M. F. Monn, J. A. Mandeville, und J. E. Lingeman. 2015. 'Coexisting prostate cancer found at the time of holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: predicting its presence and grade in analyzed tissue', *J Endourol*, 29: 41-6.
- Bolliger, M., J. A. Kroehnert, F. Molineus, D. Kandioler, M. Schindl, und P. Riss. 2018. 'Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients', *Eur Surg*, 50: 256-61.
- Bouchier-Hayes, D. M., S. Van Appledorn, P. Bugeja, H. Crowe, B. Challacombe, und A. J. Costello. 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: 964-9.
- Brierley J., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. 2017. "What is TNM? TNM Classification for Malignant Tumors." In, <https://www.uicc.org/resources/tnm>. Union for International Cancer Control.
- Brown, C. T., T. Yap, D. A. Cromwell, L. Rixon, L. Steed, K. Mulligan, A. Mundy, S. P. Newman, J. van der Meulen, und M. Emberton. 2007. 'Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial', *BMJ*, 334: 25.

- Cantu, Robert, und Jason A. Steffe. 2013. 'Soft Tissue Healing Considerations After Surgery.' in Lisa Maxey und Jim Magnusson (eds.), *Rehabilitation for the Postsurgical Orthopedic Patient (Third Edition)* (Mosby: St. Louis (MO)).
- Capitán, C., C. Blázquez, M. D. Martín, V. Hernández, E. de la Peña, und C. Llorente. 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: 734-9.
- Capitanio, U., V. Scattoni, M. Freschi, A. Briganti, A. Salonia, A. Gallina, R. Colombo, P. I. Karakiewicz, P. Rigatti, und F. Montorsi. 2008. 'Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence', *Eur Urol*, 54: 118-25.
- Chapple, C. R., und C. G. Roehrborn. 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: 651-8.
- Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales, und C. R. MacKenzie. 1987. 'A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation', *J Chronic Dis*, 40: 373-83.
- Chen, M. L., A. F. Correa, und R. A. Santucci. 2016. 'Urethral Strictures and Stenoses Caused by Prostate Therapy', *Rev Urol*, 18: 90-102.
- Choi, Woo Suk, und Hwancheol Son. 2019. 'The change of IPSS 7 (nocturia) score has the maximum influence on the change of QoL score in patients with lower urinary tract symptoms', *World Journal of Urology*, 37: 719-25.
- Cindolo, Luca, Luisella Pirozzi, Caterina Fanizza, Marilena Romero, Petros Sountoulides, Claus G. Roehrborn, Vincenzo Mirone, und Luigi Schips. 2014. 'Actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: temporal trends of prescription and hospitalization rates over 5 years in a large population of Italian men', *International Urology and Nephrology*, 46: 695-701.
- Cornu, J. N., S. Ahyai, A. Bachmann, J. de la Rosette, P. Gilling, C. Gratzke, K. McVary, G. Novara, H. Woo, und S. Madersbacher. 2015. 'A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update', *Eur Urol*, 67: 1066-96.
- Das, A. K., T. M. Han, und T. J. Hardacker. 2020. 'Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): size-independent gold standard for surgical management of benign prostatic hyperplasia', *Can J Urol*, 27: 44-50.
- Dindo, D., N. Demartines, und P. A. Clavien. 2004. 'Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey', *Ann Surg*, 240: 205-13.
- Dmochowski, R., C. Roehrborn, S. Klise, L. Xu, J. Kaminetsky, und S. Kraus. 2013. '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*, 189: S135-40.
- Elkoushy, M. A., A. M. Elshal, und M. M. Elhilali. 2015. 'Incidental Prostate Cancer Diagnosis During Holmium Laser Enucleation: Assessment of Predictors, Survival, and Disease Progression', *Urology*, 86: 552-7.
- Elmasy, H., A. Baazeem, A. Kotb, H. Badawy, E. Riad, A. Emran, und M. Elhilali. 2012. 'Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial', *J Urol*, 188: 216-21.

- Elshal, Ahmed M., Ahmed R. El-Nahas, Mostafa Ghazy, Hossam Nabeeh, Mahmoud Laymon, Mohamed Soltan, Fady K. Ghobrial, und Hamdy A. El-Kappany. 2018. 'Low-Power Vs High-Power Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Critical Assessment through Randomized Trial', *Urology*, 121: 58-65.
- Elterman, D. S., B. Chughtai, R. K. Lee, A. E. Te, und S. A. Kaplan. 2012. 'Update on Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia', *Rev Urol*, 14: 79-86.
- Enikeev, D., P. Glybochko, L. Rapoport, J. Gahan, M. Gazimiev, L. Spivak, M. Enikeev, und M. Taratkin. 2018. 'A Randomized Trial Comparing The Learning Curve of 3 Endoscopic Enucleation Techniques (HoLEP, ThuFLEP, and MEP) for BPH Using Mentoring Approach-Initial Results', *Urology*, 121: 51-57.
- Epstein, J. I. 2018. 'Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system', *Mod Pathol*, 31: S47-63.
- Epstein, J. I., M. J. Zelefsky, D. D. Sjoberg, J. B. Nelson, L. Egevad, C. Magi-Galluzzi, A. J. Vickers, A. V. Parwani, V. E. Reuter, S. W. Fine, J. A. Eastham, P. Wiklund, M. Han, C. A. Reddy, J. P. Ciezki, T. Nyberg, und E. A. Klein. 2016. 'A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score', *Eur Urol*, 69: 428-35.
- Eredics, K., D. Wachabauer, F. Röthlin, S. Madersbacher, und I. Schauer. 2018. 'Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade?', *Urology*, 118: 152-57.
- Fitzpatrick, J. M. 2008. 'Millin retropubic prostatectomy', *BJU Int*, 102: 906-16.
- Foo, K. T. 2017. 'Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia', *Asian J Urol*, 4: 152-57.
- Freyer, P. J. 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: 871-5.
- Gammie, A., und M. J. Drake. 2018. 'The fundamentals of uroflowmetry practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations', *Neurourol Urodyn*, 37: S44-s49.
- Gerber, Glenn S., Evan R. Goldfischer, Theodore G. Karrison, und Gregory T. Bales. 1997. 'Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia', *Urology*, 49: 697-702.
- Gilling, P. J., und M. R. Fraundorfer. 1998. 'Holmium laser prostatectomy: a technique in evolution', *Curr Opin Urol*, 8: 11-5.
- Gravas, S. (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, und K.A.O. Tikkinen. 2019. "Management of Non-neurogenic Male LUTS." In, edited by I. Kyriazis Guideline Editors: M. Karavitakis, S. Malde, V.I. Sakalis, R. Umbach Arnhem, Niederlande: European Association of Urology.
- Grossfeld, G. D., und F. V. Coakley. 2000. 'Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging', *Radiol Clin North Am*, 38: 31-47.
- Herden, J., A. Heidenreich, und L. Weißbach. 2016. '[TNM-Classification of localized prostate cancer : The clinical T-category does not correspond to the required demands]', *Urologe A*, 55: 1564-72.
- Herlemann, Annika, Kerstin Wegner, Alexander Roosen, Alexander Buchner, Philipp Weinhold, Alexander Bachmann, Christian G. Stief, Christian Gratzke, und Giuseppe Magistro. 2017. "Finding the needle in a haystack": oncologic evaluation of patients

- treated for LUTS with holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus transurethral resection of the prostate (TURP)', *World Journal of Urology*, 35: 1777-82.
- Höfner, Klaus, Thorsten Bach, Richard Berges, Thomas Bschleipfer, Kurt Dreikorn, Christian Gratzke, Stephan Madersbacher, Maurice-Stephan Michel, Rolf Muschter, Matthias Oelke, Oliver Reich, und Christian Tschuschke. 2014. "S2e Leitlinie zur Therapie des Benignen Prostata Syndroms." In, edited by Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Berlin.
- Homma, Yukio, Momokazu Gotoh, Osamu Yokoyama, Naoya Masumori, Akihiro Kawauchi, Tomonori Yamanishi, Osamu Ishizuka, Narihito Seki, Toshiyuki Kamoto, Atsushi Nagai, und Seiichiro Ozono. 2011. 'Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia', *International Journal of Urology*, 18: 741-56.
- Issa, M. M., T. C. Fenter, L. Black, A. L. Grogg, und E. J. Kruep. 2006. 'An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older', *Am J Manag Care*, 12: S83-9.
- JIANG, HongJing, und Yu ZHOU. 2016. 'Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis', *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 8: 165-70.
- Kaplan, S. A., C. G. Roehrborn, P. Abrams, C. R. Chapple, T. Bavendam, und Z. Guan. 2011. 'Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review', *Int J Clin Pract*, 65: 487-507.
- Kortmann, B. B., D. L. Floratos, L. A. Kiemeney, H. Wijkstra, und J. J. de la Rosette. 2003. 'Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials', *Urology*, 62: 1-9.
- Kuntz, R. M., K. Lehrich, und S. A. Ahyai. 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: 160-6.
- Kuo, R. L., R. F. Paterson, S. C. Kim, T. M. Siqueira, Jr., M. M. Elhilali, und J. E. Lingeman. 2003. 'Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP): A Technical Update', *World J Surg Oncol*, 1: 6.
- LaBossiere, J. R., C. J. D. Wallis, S. Herschorn, L. Carr, R. Saskin, und R. Nam. 2020. 'Surgical management of benign prostatic obstruction: 20-year population-level trends', *Can Urol Assoc J*, 14: 252-57.
- Li, S., X. T. Zeng, X. L. Ruan, H. Weng, T. Z. Liu, X. Wang, C. Zhang, Z. Meng, und X. H. Wang. 2014. 'Holmium laser enucleation versus transurethral resection in patients with benign prostate hyperplasia: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis', *PLoS One*, 9: e101615.
- Lourenco, Tania, Robert Pickard, Luke Vale, Adrian Grant, Cynthia Fraser, Graeme MacLennan, und James N'Dow. 2008. 'Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials', *BMJ*, 337: a1662.
- Lowrance, W. T., A. Southwick, A. C. Maschino, und J. S. Sandhu. 2013. 'Contemporary practice patterns of endoscopic surgical management for benign prostatic hyperplasia among urologists in the United States', *J Urol*, 189: 1811-6.
- Madersbacher, und Marberger. 1999. 'Is transurethral resection of the prostate still justified?', *BJU International*, 83: 227-37.
- Mamoulakis, C., D. T. Ubbink, und J. J. de la Rosette. 2009. 'Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Eur Urol*, 56: 798-809.

- Matoso, A., und J. I. Epstein. 2019. 'Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings', *Histopathology*, 74: 135-45.
- McNicholas, T., und R. Kirby. 2011. 'Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS)', *BMJ Clin Evid*, 2011.
- McVary, K. T., C. G. Roehrborn, A. L. Avins, M. J. Barry, R. C. Bruskewitz, R. F. Donnell, H. E. Foster, Jr., C. M. Gonzalez, S. A. Kaplan, D. F. Penson, J. C. Ulchaker, und J. T. Wei. 2011. 'Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia', *J Urol*, 185: 1793-803.
- Michel, Martin C., Richard Berges, Kurt Dreikorn, Stephan Madersbacher, und Rolf Muschter. 2007. 'Conservative Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia', *Dtsch Arztebl International*, 104: 2354-.
- Miernik, Arkadiusz, und Christian Gratzke. 2020. 'Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia', *Dtsch Arztebl International*, 117: 843-54.
- Montorsi, F., R. Naspro, A. Salonia, N. Suardi, A. Briganti, M. Zanoni, S. Valenti, I. Vavassori, und P. Rigatti. 2008. '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*, 179: S87-90.
- Nakash, R. A., J. L. Hutton, E. C. Jørstad-Stein, S. Gates, und S. E. Lamb. 2006. 'Maximising response to postal questionnaires--a systematic review of randomised trials in health research', *BMC Med Res Methodol*, 6: 5.
- Naslund, M. J., und M. Miner. 2007. 'A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate', *Clin Ther*, 29: 17-25.
- Naspro, R., N. Suardi, A. Salonia, V. Scattoni, G. Guazzoni, R. Colombo, A. Cestari, A. Briganti, B. Mazzoccoli, P. Rigatti, und F. Montorsi. 2006. 'Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up', *Eur Urol*, 50: 563-8.
- Netto, N. R., Jr., M. L. de Lima, M. R. Netto, und C. A. D'Ancona. 1999. 'Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting', *Urology*, 53: 314-6.
- Novara, Giacomo, Antonio Galfano, Mario Gardi, Vincenzo Ficarra, Laurent Boccon-Gibod, und Walter Artibani. 2006. 'Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy', *European Urology Supplements*, 5: 418-29.
- O'Leary, M. P., J. T. Wei, C. G. Roehrborn, und M. Miner. 2008. 'Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting', *BJU Int*, 101: 1531-5.
- Oelke, M., K. Höfner, U. Jonas, J. J. de la Rosette, D. T. Ubbink, und H. Wijkstra. 2007. 'Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume', *Eur Urol*, 52: 827-34.
- Oh, S. J. 2019. 'Current surgical techniques of enucleation in holmium laser enucleation of the prostate', *Investig Clin Urol*, 60: 333-42.
- Placer, J., C. Salvador, J. Planas, E. Trilla, D. Lorente, A. Celma, MÁ López, und J. Morote. 2015. 'Effects of holmium laser enucleation of the prostate on sexual function', *J Endourol*, 29: 332-9.
- Reich, O., C. Gratzke, A. Bachmann, M. Seitz, B. Schlenker, P. Hermanek, N. Lack, und C. G. Stief. 2008. 'Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients', *J Urol*, 180: 246-9.

- Reimbursement.info. Online Datenbank des Reimbursement Institute, Hürth, Deutschland. Aufgerufen unter www.reimbursement.info am 24.11.2020
- Reynard, J. M., Q. Yang, J. L. Donovan, T. J. Peters, W. Schafer, J. J. de la Rosette, N. F. Dabhoiwala, D. Osawa, A. T. Lim, und P. Abrams. 1998. 'The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction', *Br J Urol*, 82: 619-23.
- Rhoden, E. L., C. Telöken, P. R. Sogari, und C. A. Vargas Souto. 2002. 'The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction', *Int J Impot Res*, 14: 245-50.
- Robert, G., A. De La Taille, und A. Descazeaud. 2018. '[Epidemiology of benign prostatic hyperplasia]', *Prog Urol*, 28: 803-12.
- Roehrborn, C. G. 2005. 'Benign prostatic hyperplasia: an overview', *Rev Urol*, 7 Suppl 9: S3-S14.
- Roehrborn, C. G., J. Barkin, P. Siami, A. Tubaro, T. H. Wilson, B. B. Morrill, und R. P. Gagnier. 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: 946-54.
- Roehrborn, C. G., P. Boyle, A. L. Gould, und J. Waldstreicher. 1999. 'Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia', *Urology*, 53: 581-9.
- Roehrborn, C. G., J. McConnell, J. Bonilla, S. Rosenblatt, P. B. Hudson, G. H. Malek, P. F. Schellhammer, R. Bruskewitz, A. M. Matsumoto, L. H. Harrison, H. A. Fuselier, P. Walsh, J. Roy, G. Andriole, M. Resnick, und J. Waldstreicher. 2000. 'Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study', *J Urol*, 163: 13-20.
- Rosen, R., J. Altwein, P. Boyle, R. S. Kirby, B. Lukacs, E. Meuleman, M. P. O'Leary, P. Puppò, C. Robertson, und F. Giuliano. 2003. 'Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)', *Eur Urol*, 44: 637-49.
- Rosen, R. C., S. E. Althof, und F. Giuliano. 2006. 'Research instruments for the diagnosis and treatment of patients with erectile dysfunction', *Urology*, 68: 6-16.
- Rosen, R. C., J. C. Cappelleri, M. D. Smith, J. Lipsky, und B. M. Peña. 1999. 'Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction', *Int J Impot Res*, 11: 319-26.
- Rosen, R. C., A. Riley, G. Wagner, I. H. Osterloh, J. Kirkpatrick, und A. Mishra. 1997. 'The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction', *Urology*, 49: 822-30.
- Sattar, A. A., J. C. Noël, J. J. Vanderhaeghen, C. C. Schulman, und E. Wespes. 1995. 'Prostate capsule: computerized morphometric analysis of its components', *Urology*, 46: 178-81.
- Schünke, Michael, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, und Karl Wesker. 2011. *Prometheus LernAtlas der Anatomie* (Georg Thieme Verlag: Stuttgart).
- Scoffone, C, M Ingrosso, M Russo, und C Cracco. 2017. 'LOW-POWER VERSUS HIGH-POWER EN-BLOC NO-TOUCH HOLEP: COMPARING FEASIBILITY, SAFETY AND EFFICACY', *Journal of Urology*, 197: e14-e14.

- Scoffone, Cesare Marco, und Cecilia Maria Cracco. 2018. 'High-power HoLEP: no thanks!', *World Journal of Urology*, 36: 837-38.
- Shabsigh, R., J. Kaufman, M. Magee, D. Creanga, D. Russell, und M. Budhwani. 2010. 'A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of sildenafil citrate in men with unrecognized erectile dysfunction', *Urology*, 76: 373-9.
- Shah, H. N., H. S. Sodha, S. J. Kharodawala, A. A. Khandkar, S. S. Hegde, und M. B. Bansal. 2008. 'Influence of prostate size on the outcome of holmium laser enucleation of the prostate', *BJU Int*, 101: 1536-41.
- Stief, C. G., H. Porst, D. Neuser, M. Beneke, und E. Ulbrich. 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: 1236-44.
- Strittmatter, F., S. Madersbacher, C. G. Stief, und C. Gratzke. 2012. 'Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms', *Der Urologe*, 51: 1125-36.
- Tan, A., C. Liao, Z. Mo, und Y. Cao. 2007. 'Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction', *Br J Surg*, 94: 1201-8.
- Teichmann, Heinrich O., Thomas R. Herrmann, und Thorsten Bach. 2007. 'Technical aspects of lasers in urology', *World Journal of Urology*, 25: 221-25.
- Thomas, A. W., A. Cannon, E. Bartlett, J. Ellis-Jones, und P. Abrams. 2005. 'The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated detrusor underactivity', *BJU Int*, 96: 1295-300.
- Thompson, I. M., D. K. Pauler, P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, H. L. Parnes, L. M. Minasian, L. G. Ford, S. M. Lippman, E. D. Crawford, J. J. Crowley, und C. A. Coltman, Jr. 2004. 'Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter', *N Engl J Med*, 350: 2239-46.
- Tubaro, A., S. Carter, A. Hind, C. Vicentini, und L. Miano. 2001. 'A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia', *J Urol*, 166: 172-6.
- Valdivieso, R., C. P. Meyer, P. A. Hueber, M. Meskawi, A. M. Alenizi, M. Azizi, Q. D. Trinh, V. Misrai, M. Rutman, A. E. Te, B. Chughtai, N. J. Barber, A. M. Emara, R. Munver, und K. C. Zorn. 2016. 'Assessment of energy density usage during 180W lithium triborate laser photoselective vaporization of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Is there an optimum amount of kilo-Joules per gram of prostate?', *BJU Int*, 118: 633-40.
- van Exel, N. J., M. A. Koopmanschap, J. McDonnell, C. R. Chapple, R. Berges, und F. F. Rutten. 2006. 'Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six european countries: report of the TRIUMPH study', *Eur Urol*, 49: 92-102.
- Vuichoud, C., und K. R. Loughlin. 2015. 'Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation', *Can J Urol*, 22 Suppl 1: 1-6.
- Weissfeld, J. L., R. M. Fagerstrom, und B. O'Brien. 2000. 'Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial', *Control Clin Trials*, 21: 390s-99s.
- Widgerow, A. D. 2011. 'Current concepts in scar evolution and control', *Aesthetic Plast Surg*, 35: 628-35.
- Wilt, T., A. Ishani, R. Mac Donald, I. Rutks, und G. Stark. 2002. 'Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia', *Cochrane Database Syst Rev*. CD001044.

- Wirth, Manfred, Richard Berges, Michael Fröhner, Kurt Miller, Herbert Rübber, Michael Stöckle, Frederik Wenz, Thomas Wiegel, Bernhard Wörmann, und Oliver Hakenberg. 2019. "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1." In, edited by Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Berlin.
- Young, J. M., D. J. Muscatello, und J. E. Ward. 2000. 'Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence', *BJU Int*, 85: 1037-48.
- Zhao, C., H. Yang, Z. Chen, und Z. Ye. 2016. 'Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis', *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 26: 789-98.

ANHÄNGE

Anhang 1: IIEF-5

International Index of Erectile Function (IIEF5):

- 1. Wie hoch schätzen Sie Ihre Zuversichtlichkeit ein, bei sexueller Erregung eine Erektion zu bekommen und aufrecht erhalten zu können?**

sehr niedrig	niedrig	moderat	hoch	sehr hoch
1	2	3	4	5

- 2. Wie häufig war Ihre Erektion nach sexueller Stimulation hart genug für eine Penetration?**

fast nie/ nie	selten	manchmal	meistens	fast immer/ immer
	(seltener als in der Hälfte der Fälle)	(etwa in der Hälfte der Fälle)	(häufiger als in der Hälfte der Fälle)	
1	2	3	4	5

- 3. Wie häufig konnten Sie Ihre Erektion beim Geschlechtsverkehr aufrecht erhalten, nachdem Sie in Ihre Partnerin eingedrungen waren?**

fast nie/ nie	selten	manchmal	meistens	fast immer/ immer
	(seltener als in der Hälfte der Fälle)	(etwa in der Hälfte der Fälle)	(häufiger als in der Hälfte der Fälle)	
1	2	3	4	5

- 4. Wie schwierig ist es für Sie, Ihre Erektion bis zum Ende des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?**

extrem schwierig	sehr schwierig	schwierig	wenig schwierig	überhaupt nicht schwierig
1	2	3	4	5

5. Wie oft würden Sie den Geschlechtsverkehr mit Ihrer Partnerin als befriedigend einstufen?

fast nie/ nie	selten (seltener als in der Hälfte der Fälle)	manchmal (etwa in der Hälfte der Fälle)	meistens (häufiger als in Hälfte der Fälle)	fast immer/ immer
1	2	3	4	5

Auswertung:

22–25 Punkte: Keine erektile Dysfunktion

17–21 Punkte: Milde erektile Dysfunktion

12–16 Punkte: Milde bis moderate erektile Dysfunktion

8–11 Punkte: Moderate erektile Dysfunktion

Unter 8 Punkte: schwere erektile Dysfunktion

Nach (Rosen et al. 1999)

Anhang 2: IPSS

Die Angaben beziehen sich auf die letzten 4 Wochen

	niemals	seltener als in von	seltener als ein in	ungefähr in der Hälfte	in mehr als der Hälfte	fast immer
		fünf Fällen	aller Fälle	aller Fälle	aller Fälle	
Bitte ankreuzen						
1. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5
2. Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0	1	2	3	4	5

3. Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen?	0	1	2	3	4	5
4. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
6. Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5
7. Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen?	niemals	einmal	zweimal	dreimal	viermal	__>fünfmal
	0	1	2	3	4	5

Anhang 3: Clavien-Dindo Klassifikation

- I. Jedwede Abweichung vom postoperativen Normalverlauf, die keine Notwendigkeit für eine pharmakologische, operative, endoskopische oder radiologische Intervention darstellt. Dabei sind Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie erlaubt. Auch einbezogen sind Wundinfektionen, die am Patientenbett versorgt werden können.
- II. Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf die eine therapeutische Konsequenz in Form einer medikamentösen Therapie nach sich zieht, die nicht in I. genannt ist. Eingeschlossen sind dabei parenterale Ernährung und Blutprodukte.
- III. Jede postoperative Abweichung, die eine radiologische, chirurgische oder endoskopische Intervention erforderlich macht
 - a. Ohne Allgemeinanästhesie
 - b. Mit Allgemeinanästhesie

- IV. Jede lebensbedrohliche Komplikationen (zentralnervöse Komplikationen eingeschlossen), die eine Überwachung auf der Intensivstation erfordert.
 - a. Mit Dysfunktion eines Organs (dazu zählt auch die Dialysepflicht)
 - b. Multiorganversagen
- V. Tod des Patienten

Nach (Dindo, Demartines, and Clavien 2004)

Anhang 4: Vollständiger Fragenbogen des Follow-UP

1. Wann wurde die HoLEP Operation bei Ihnen durchgeführt? [dd/mm/jjj]

Am _____

2. Ist bei Ihnen **nach** der HoLEP Operation einmalig oder mehrmalig ein Harnverhalt aufgetreten?
(Wenn ja- wie oft? 1,2,3,4,5 mal, > als 5mal)

- Nein
- Ja, _____ mal

3. Wenn ja- wann?

- unmittelbar nach Katheterentfernung
- innerhalb der ersten Woche nach der OP
- innerhalb der ersten 2 Wochen nach der OP
- 4-12 Wochen nach der OP
- Dauerhaft

4. Litten Sie bereits vor der HoLEP Operation unter wiederholten chronischen Harnwegsinfekten?

- Nein
- Ja, unter Blasenentzündungen
- Ja, unter einer akuten Prostatitis
- Ja, unter eine chronischen Prostatitis
- Ja, unter einer Nebenhodenentzündung

5. Litten Sie unmittelbar nach der HoLEP Operation an einer der folgenden Erkrankungen, die mit Antibiotika behandelt werden mussten. Wenn ja- etwa wie oft?

- Nein
- Ja, unter Blasenentzündungen, _____ mal
- Ja, unter einer spürbaren Nebenhoden-/ Hoden- Entzündung, _____ mal

6. Werden oder wurden Sie nach der Operation noch mit Medikamenten zur Erleichterung des Wasserlassens behandelt?

- Nein
- Ja, mit dem Medikament _____
Für _____ Monate/Jahre

7. War nach der HOLEP Operation bei Ihnen erneut eine Operation der Harnwege notwendig? (z.B. Schlitzung, Elektroresektion/TUR, Harnröhrenplastik durchgeführt? Wenn ja welche und wann (Monat/Jahr)?

- Nein
- Ja, und zwar _____

8. Sind Sie zurzeit mit einem Harnröhren- oder Bauchdeckenkatheter versorgt?

- Nein
- Ja, mit einem Katheter durch die Harnröhre
- Ja, mit einem Bauchdeckenkatheter

Bitte geben Sie an, für wie viele Monate die Katheterversorgung bestand: _____

9. Warum wurde der Katheter angelegt?

- Aufgrund eines Harnverhaltes
- Aufgrund einer Inkontinenz
- Grund ist unklar
- Sonstiger Grund: _____

Falls Sie Frage 8 mit ja beantwortet haben, lassen Sie bitte Frage 10, 11 und 12 aus.

10. Markieren Sie bitte in folgenden Fragen, die Antworten (Nie, Seltener als...) mit einem Kreuz, die Ihr jetziges Befinden am besten beschreiben.

- Folgend IPSS, siehe oben -

11. Beobachten Sie ein ausgeprägtes "Nachträufeln" nach dem Wasserlassen?

- Nein
- Ja, unverändert zum Zustand vor der Operation
- Ja, jedoch gebessert
- Ja, ausgeprägter als vor der Operation

12. Litten oder leiden Sie nach der Operation unter einem vermehrten Harndrang?

- Nein
- Ja

13. Wenn ja- wann?

- Innerhalb der ersten Woche nach der OP

- Innerhalb der ersten 2 Wochen nach der OP
- 4-12 Wochen nach der OP
- Dauerhaft

14. Nehmen oder nahmen Sie nach der Operation wegen dieser Drangsymptomatik eine Medikation ein? (z.B. Detrusitol®, Spasmex®, Vesicur®, Emselex®)

- Nein
- Ja, innerhalb der ersten Woche nach der OP
- Ja, innerhalb der ersten 2 Wochen nach der OP
- Ja, 4-12 Wochen nach der OP
- Ja, dauerhaft

15. Traten nach der Operation Schmerzen auf?

- Nein
- Ja, innerhalb der ersten Woche nach der OP
- Ja, innerhalb der ersten 2 Wochen nach der OP
- Ja, 4-12 Wochen nach der OP
- Ja, dauerhaft

16. Wenn Sie Urin verlieren, geschieht dies

- unbemerkt bzw. unwillkürlich auch in körperlicher Ruhe
- beim Niesen oder Husten
- beim Bücken oder Tragen
- beim Laufen oder Gehen
- unter starkem Harndrang

17. Leiden oder litten Sie nach der HOLEP Operation unter einer Inkontinenz?

- Nein
- Ja, innerhalb der ersten Woche nach der OP
- Ja, innerhalb der ersten 2 Wochen nach der OP
- Ja, 4-12 Wochen nach der OP
- Ja, dauerhaft

18. Wenn ja- wie viele Vorlagen benötigen/ benötigten Sie im Schnitt etwa pro Tag? _____

19. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zur sexuellen Funktion:

- Folgend IIEF-5 – siehe oben -

20. Haben Sie vor der Operation Potenz steigernde Medikamente genommen (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Viagra)?

- Nein
- Ja, _____

21. Nehmen Sie aktuell Potenz steigernde Medikamente (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Viagra)?

- Nein
- Ja, _____

22. Wie sind Sie mit Ihrem Sexualleben insgesamt zufrieden?

- Sehr unzufrieden
- Unzufrieden
- Zufrieden/unzufrieden
- Mässig zufrieden
- Sehr zufrieden

23. Haben Sie den Eindruck, dass sich die Erektionsfähigkeit sich nach der HOLEP Operation spürbar verändert hat?

- Nein, keine Veränderung
- Ja, verschlechtert
- Ja, verbessert

24. Kommt es seit der Operation zu einer retrograden Ejakulation (Samenerguss in die Harnblase statt nach außen)?

- Ja
- Nein

25. Wie oft waren Sie in der Lage, einem Samenerguss zu haben oder zu "kommen", wenn Sie sexuell aktiv waren?

- Immer
- Meistens
- Manchmal
- Selten
- Nie, ich konnte keinen Samenerguss haben

26. Wie würden Sie die Stärke oder Kraft Ihres Samenergusses beurteilen (verglichen mit dem Zustand vor Ihrer HoLEP-OP)?

- So stark wie immer
- Ein bisschen weniger stark als sonst
- Etwas weniger stark als sonst
- Viel weniger stark als sonst
- Sehr viel weniger stark als sonst
- Ich konnte keinen Samenerguss haben

27. Wie würden Sie die Menge des Samens oder der Flüssigkeit bei Ihrem Samenerguss beurteilen (verglichen mit dem Zustand vor Ihrer HoLEP-OP)?

- So viel wie immer
- Ein bisschen weniger als sonst
- Etwas weniger als sonst
- Viel weniger als sonst
- Ich konnte keinen Samenerguss haben

28. Wenn Sie Probleme beim Samenerguss hatten oder keinen Samenerguss haben konnten, hat Sie das belastet?

- Kein Problem mit dem Samenerguss
- Überhaupt nicht belastet
- Ein wenig belastet
- Mäßig belastet
- Ziemlich belastet
- Sehr belastet

29. Bitte bewerten Sie Ihre subjektive Lebensqualität mit klassischen „Schulnoten“.

Lebensqualitätsindex (L)							
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern würden?	Ausgezeichnet	Zufrieden	Überwiegend zufrieden	Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	Überwiegend unzufrieden	Unglücklich	Sehr schlecht
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

30. Wie war der niedrigste PSA Wert nach der HOLEP Operation?

o _____ng/ml

31. Wie hoch ist Ihr aktueller PSA Wert?

o _____ng/ml

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

- **BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

- **FÜR SICH SELBST SORGEN**

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

- **ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)**

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

- **SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

- **ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.

Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.

100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

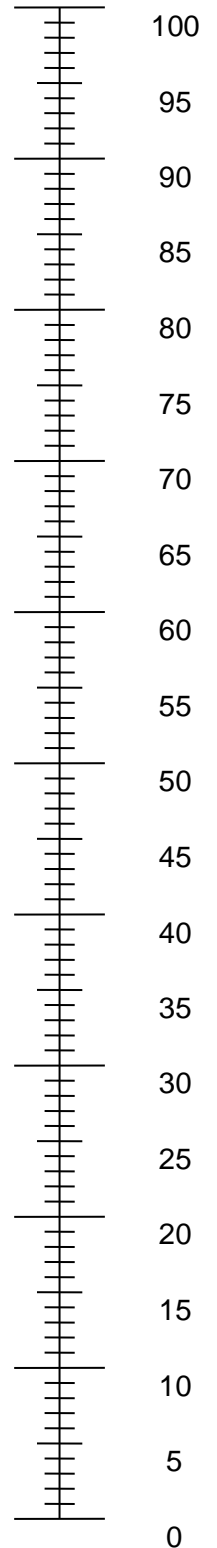
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können



DANKSAGUNG

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung meiner Betreuer, Lehrenden und Familie. Zunächst möchte mich bei allen Lehrenden des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bedanken, die mich während meines Medizinstudiums in die Welt der Wissenschaft und Medizin eingeführt haben und dabei meine Begeisterung und Verständnis für unsere „evidence-based medicine“ förderten. Hier seien auch die Lehrenden der urologischen Klinik am Universitätsklinikum Bordeaux, Frankreich, um Prof. Ferriere erwähnt, die erstmals mein Interesse und Begeisterung für Urologie geweckt haben. Ganz besonders gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christian Meyer und meinem Betreuer Dr. med. Philipp Gild der urologischen Klinik am UKE. Sie haben mich mit großem Engagement an die Thematik dieser Arbeit herangeführt, mich mit ihrer urologischen Fachkenntnis begleitet und standen mir mit ihrer wissenschaftlichen Expertise zur Seite. Ohne ihre umfassende Unterstützung wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen. Besonders möchte ich meinem Bruder Dr. med. Lukas Breunig und meiner Tante Hildegund Benning danken, die mir durch ihre kritische Korrektur wertvolle Hinweise zum Gelingen dieser Arbeit gab. Mein herzlicher Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums mit Rat und Wohlwollen großzügig unterstützten.

LEBENS LAUF

- *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt* -

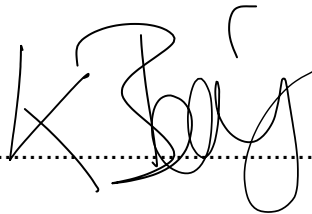
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. Böger', written over a dotted line.