

Studienbericht

“Kranus Luterä - Die digitale Therapie für Männer mit Blasenentleerungsstörungen”

Bezeichnung der klinischen Studie:

Prospektiv randomisierte Studie zur multimodalen Selbstbehandlung von Männern mit Miktionsbeschwerden (LUTS) mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Bezeichnung in der Studie “BEST” (Blasenentleerungsstörung-Therapie)

Studienprodukt:

Kranus Health GmbH

Kranus Luterä – App

Art der klinischen Studie:

Eine zweiarmlige, randomisierte, kontrollierte, bizenrische, einfach verblindete Studie mit 237 Personen und einem Interventionszeitraum von 12 Wochen.

Name und Kontaktangaben des Sponsors oder des Vertreters des Sponsors:

Jens Nörtershäuser, Kranus Health GmbH, Westenriederstr. 10, 80331 München

Finanzierungsquellen:

Kranus Health GmbH, Westenriederstr. 10, 80331 München

Identifizierung des Studienplans:

DRKS00030935

EUDAMED 111845381938

Studienleitung:

- Universitätsklinikum Halle (Saale): PD Dr. med. Sandra Schönburg
- Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Prof. Dr. med. Christian Gratzke

Ethikvotum:

Positives Votum/Zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 12, D 06112 Halle (Saale) Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-139

und die beteiligte Ethikkommission Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Engelberger Straße 21, 79106 Freiburg (Antrag-Nr. EK-Freiburg: 23-1219-S1-AV)

Datum des Berichts:

August 2024, Version 2.1.

Verfasser des Berichts:

- Dr. med. Laura Wiemer, Dipl.-Stat. Michael Bulitta, PD Dr. med. Sandra Schönburg, Prof. Dr.med. Christian Gratzke, Prof. Dr. Walter Lehmacher, Prof. Dr.med. Kurt Miller

Versionen

- 1.0. Dezember 2023
- 2.0. März 2024
- 2.1. August 2024

Änderungshistorie

<u>Versionsnummer</u>	<u>Datum</u>	<u>Beschreibung der Änderung</u>
<u>Version 1.0.</u>	<u>Dezember 2023</u>	/
<u>Version 2.0</u>	<u>März 2024</u>	Auf Wunsch des BfArMs wurden folgende Änderungen durchgeführt: Tabellen 8, 9, 19, 24, 40 Werte angepasst; Tabellen 11, 12, 13, 14, 17, 19, 21, 24 – Effektstärke mit Konfidenzintervallen neu hinzugefügt; Tabelle 23 – Responderanalyse für OAB-SF-Teil-2 neu hinzugefügt; Tabelle 36 – neu begonnene Therapien während des Beobachtungszeitraums neu hinzugefügt; Abbildung 6 und 7 neu hinzugefügt;
<u>Version 2.1</u>	<u>August 2024</u>	An folgenden Stellen wurden die OAB-SF-Teil2 Scorepunkte mit transformierten Prozentwerten ersetzt: <i>Zusammenfassung;</i> <i>Ergebnisse – OAB-SF-Teil 2;</i> <i>Subgruppenanalyse nach Schweregrad;</i> <i>Diskussion.</i> <i>Tabelle 23 – OAB-SF-Teil2 transformiert in Prozente – wurde neu hinzugefügt;</i> <i>Abbildung 7 OAB-Teil2 Summenscore wurde mit Abbildung OAB-Teil2 Prozentscore ersetzt;</i> Im Abschnitt <i>Klinischer Studienplan – b) Design – Lebensqualität:</i> Beschreibung der Transformierung neu hinzugefügt;

Inhaltsverzeichnis

1) Zusammenfassung.....	7
a. Bezeichnung der klinischen Studie.....	7
b. Einleitung	7
c. Zweck der klinischen Studie	7
d. Beschreibung der Population für die klinische Studie.....	8
e. Verfahren in der klinischen Studie	8
f. Ergebnisse der Studie.....	8
g. Schlussfolgerung	8
h. Datum des Beginns der klinischen Studie	9
i. Datum des Abschlusses der klinischen Studie.....	9
2) Einleitung.....	10
a) Systematik und Bewertung von LUTS	11
b) Fragebögen in der LUTS-Diagnostik	12
c) Therapie von LUTS	12
d) Schlussfolgerungen und Rationale für die Studie	13
3) Studienprodukt	15
a) Beschreibung des Studienprodukts.....	15
b) Vorgesehene Verwendung.....	16
c) Frühere vorgesehene Verwendung und Indikationen.....	16
d) Änderungen während der klinischen Studie	16
4) Klinischer Studienplan	17
a) Zielstellungen.....	17
b) Design	17
1) Typ der klinischen Studie	17
2) Endpunkte der klinischen Studie	17
3) Kontrollgruppe	21
c) Ethische Erwägungen	21
d) Qualitätssicherung der Daten	21
e) Population der Versuchspersonen für die klinische Studie.....	22
1) Ein- und Ausschlusskriterien	23
1) Stichprobengröße	23
f) Behandlung und Zuordnung.....	24
g) Nachuntersuchungen	24
h) Statistische Analyse.....	24
1) Hypothesen	24
2) Berechnung der Stichprobengröße	25

2) Verfahren der statistischen Analyse	25
5) Ergebnisse	26
a) Datum des Beginns der klinischen Studie.....	26
b) Datum des Studienabschlusses	26
c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukt.....	26
d) Demografische Angaben zu den Versuchspersonen	27
e) Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans	32
f) Analysen zum Studienprodukt	33
1) Alle im Studienplan vorgesehenen Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen	33
Primäre Zielvariable IPSS	33
Sekundäre Endpunkte.....	42
Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 1/ OAB q-SF-Teil 1	42
Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 2/ OAB q-SF-Teil 2- health-related quality of life (HRQL)	47
Veränderung der Miktionsfrequenz am Tag.....	53
Veränderung der Miktionsfrequenz in der Nacht	53
Veränderung der Dranginkontinenz Episode.....	54
Veränderung des imperativen Harndrangs	55
Veränderung der funktionellen Blasenkapazität	56
IPSS-Frage 8.....	57
Verringerung des Anteils von Patienten mit Therapieversagen.....	58
Patient Global Impression of Change (PGI-C)	59
Patientenadhärenz.....	60
Weiterempfehlung der App	62
Neu begonnene Therapien während des Beobachtungszeitraums	63
2) Zusammenfassung aller Unerwünschten Ereignisse und Unerwünschten Wirkungen des Produkts.....	63
3) Auflistung aller beobachteten Produktmängel.....	66
4) Untergruppenanalysen für spezielle Populationen	66
Subgruppenanalyse nach ICD-Code.....	66
Subgruppenanalyse nach Studienzentrum.....	73
Subgruppenanalyse nach Schweregrad.....	76
Subgruppenanalyse nach Alter	82
Subgruppenanalyse nach BMI	83
Subgruppenanalyse zu bestehender Medikation der Blasenentleerungsstörung	83
5) Fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse	85
6) Unterscheidungen zwischen primären Analysen, anderen vorab festgelegten Analysen und zusätzlichen Analysen.....	86
6) Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen	87
a) Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit	87
b) Eine Bewertung von Risiken und Nutzen.....	91
c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse.....	91
d) Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen).....	92
e) Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien.....	92
f) Einschränkungen der klinischen Studie	92
7) Abkürzungen und Definitionen	94

8) Ethische Gesichtspunkte	96
<i>a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft</i>	96
<i>b) Konsultierte EK</i>	96
9) Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie	97
<i>a) Organisation der klinischen Studie</i>	97
<i>b) Studienleiter</i>	97
<i>c) Externe Organisationen</i>	97
<i>d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors</i>	97
<i>e) Publikationsliste der Studienleitung</i>	97
Prof. Dr. med. Christian Gratzke	97
PD Dr.med. Sandra Schönburg	168
10) Unterschriftenblatt	174
11) Anlagen	175
1. Fragebögen	175
1) IPSS	175
2) Lebensqualitätsindex IPSS Frage 8	176
2) OAB-q-SF Teil 1 Symptomscore	176
3) OAB-q-SF Teil 2 gesundheitsbezogene Lebensqualität	177
12) Literaturverzeichnis	179
Appendix	182

1) Zusammenfassung

a. Bezeichnung der klinischen Studie

Prospektiv randomisierte Studie zur multimodalen Selbstbehandlung von LUTS-Beschwerden mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Studienakronym "BEST".

b. Einleitung

"Lower Urinary Tract Symptoms" (LUTS) bezieht sich auf eine Gruppe von Symptomen, die auf Probleme im unteren Harntrakt hinweisen. LUTS stellen ein weitverbreitetes und multifaktorielles Gesundheitsproblem dar, das Männer weltweit betrifft. Die Symptome, die eine Bandbreite von Beschwerden wie häufigen Harndrang, verminderten Harnstrahl und nächtliches Wasserlassen umfassen, können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen haben. LUTS treten häufiger im fortgeschrittenen Lebensalter auf, können jedoch auch jüngere Altersgruppen betreffen und beeinträchtigen somit einen breiten Querschnitt der Bevölkerung. Die Miktionsbeschwerden treten bei Männern im Zusammenhang mit gutartiger Prostatavergrößerung (BPO) aber auch unabhängig davon auf (1). Sie sind häufig, wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus und erhöhen das Risiko kardio-vaskulärer Folgeerkrankungen sowie das Sterberisiko (2).

Trotz der Prävalenz von LUTS besteht eine Herausforderung darin, eine konsistente und effektive Behandlungsstrategie zu entwickeln, die den individuellen Bedürfnissen der Patienten gerecht wird. Die aktuelle Behandlungsrealität für LUTS ist vielschichtig und umfasst verschiedene Ansätze, darunter medikamentöse Therapien, Veränderungen im Lebensstil und in einigen Fällen auch chirurgische Eingriffe. Je nach Ausprägung der Beschwerden ist zunächst eine abwartende Strategie der akzeptierte Standard. Die medikamentösen Therapien, die zur Verfügung stehen, sind nicht in allen Fällen wirksam und können mit Nebenwirkungen einhergehen (3).

Physiotherapeutische Ansätze mit Beckenbodentraining, mentale Unterstützung (Achtsamkeitstraining, progressive Muskelentspannung), Blasentraining sowie Ernährungs- und Trinkempfehlungen werden auf der Basis randomisierter Studien in den Leitlinien empfohlen, aber in der „analogen“ Realität oftmals nicht umgesetzt.

Apps und digitale Interventionen können zur Umsetzung o.g. Punkte und durch ihren niedrigschwelligen Zugang, sowie ihre zeitliche und örtliche Flexibilität die aktuelle Versorgungslage verbessern.

c. Zweck der klinischen Studie

Das primäre Ziel war es, die Wirksamkeit der Intervention Kranus Lutra zur Behandlung von LUTS bei Männern unterschiedlicher Genese im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen. Eingeschlossen wurden LUTS mit den ICD-10-Codes: N40 Prostatahyperplasie und N32.8 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Harnsystems (overactive bladder, kurz OAB-Syndrom).

d. Beschreibung der Population für die klinische Studie

In der Studie wurden 237 Patienten eingeschlossen. Die untersuchte Population der Studie waren Männer, die unter N40 Prostatahyperplasie oder N32.8 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Harnsystems (OAB-Syndrom) litten und mindestens 18 Jahre alt waren.

e. Verfahren in der klinischen Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektiv, randomisierte, kontrollierte, bizenstrische, einfach verblindete zweiarmlige Studie, in der die Teilnehmer 1:1 auf zwei verschiedene Gruppen randomisiert wurden:

- Interventionsgruppe (IG), in der die Teilnehmer zusätzlich zur üblichen medizinischen Versorgung Zugang zur Lutera-Therapie erhielten.
- Kontrollgruppe (KG), in der die Teilnehmer die übliche medizinische Versorgung erhielten (Wartelistengruppe).

Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe (IG) erhielten Zugang zu der Online-Intervention Kranus Lutera. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten nach einer Wartezeit von 12 Wochen Zugang zur digitalen Gesundheitsanwendung Kranus Lutera.

f. Ergebnisse der Studie

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei der Interventionsgruppe eine Verbesserung des primären Endpunktes IPSS sowie der sekundären Endpunkte OAB-q-SF Teil 1 und Teil 2. Die IG berichtete eine signifikant größere Reduktion des primären Zielkriteriums Symptomreduktion im Vergleich zur KG bei der Post-Messung (-7,0 Scorepunkte, 95%-KI: -8,1 bis -5,9, $p < 0,0001$) mit einer großen Effektstärke ($d = 1,46$) basierend auf der Konvention nach Cohen (1988).

Ferner ließen sich signifikante Zwischengruppeneffekte hinsichtlich sekundärer Endpunkte feststellen.

Es konnte gezeigt werden, dass es sowohl zu einer signifikanten Reduktion der OAB-Symptomatik, gemessen anhand des OAB-q-SF Teil 1 (-18,6, 95%-KI: -22,2; -15,0, $p < 0,0001$, Cohen's $d = 1,19$), als auch zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OAB-q-SF Teil 2) (17,2 %, 95%-KI: 14,2; 20,1; $p < 0,0001$, Cohen's $d = 1,28$) kommt.

Zusammenfassend lieferten die drei obigen a-priori-geordneten Zielvariablen somit für die primäre und die beiden Hauptsekundärvariablen unter Kontrolle des multiplen α -Niveaus von 5 % konfirmative und signifikante Behandlungsgruppenunterschiede zu Gunsten der Interventionsgruppe.

g. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die Intervention Kranus Lutera klinisch sicher und, verglichen mit der Regelversorgung, wirksam für die Behandlung von Männern mit LUTS-Beschwerden hinsichtlich der Verbesserung der Krankheitssymptome sowie der Lebensqualität und relevanter sekundärer Endpunkte im Vergleich zur Kontrollgruppe ist.

h. Datum des Beginns der klinischen Studie

First Patient In: 12.04.2023

i. Datum des Abschlusses der klinischen Studie

Last Patient Out: 02.11.2023

2) Einleitung

Kranus Lutra ist eine digitale Gesundheitsanwendung für Männer mit Blasenentleerungsstörungen, auch „Lower Urinary Tract Symptoms“ (kurz „LUTS“) genannt. LUTS-Beschwerden treten unter anderem aufgrund benigner Prostatahyperplasie (N40) oder im Rahmen einer „Overactive bladder“ (OAB) (N32.8) auf. LUTS beim Mann sind weit verbreitet und können die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen (1). Darüber hinaus besteht bei LUTS ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (4) und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (5). Während früher ausschließlich eine gutartige Prostatahyperplasie (BPH, BPS, BPO) als Ursache für LUTS angesehen wurde, hat sich inzwischen eine differenzierte Betrachtung mit mehreren möglichen Ursachen durchgesetzt (5, 6). Auch die Leitlinien-Terminologie („EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)“ (1) hat sich verändert. (Abbildung 1).

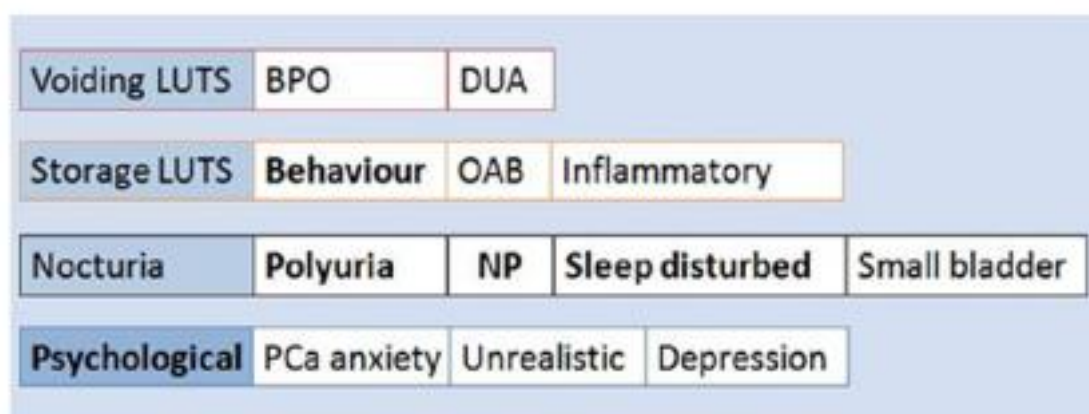


Abbildung 1 Ursachen von Lower Urinary Tract Symptoms nach: (7). LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, BPO: Benign Prostatic Obstruction, DUA: Detrusor Underactivity, OAB: Overactive Bladder, NP: Nocturnal Polyuria, PCa: Prostate Cancer

Am häufigsten liegt den LUTS vor allem bei älteren Männern eine gutartige Prostatavergrößerung (BPH/ BPS /BPO) (Abbildung 1) oder das sogenannte „Overactive Bladder“-Syndrom zu Grunde. Eine generelle oder nächtliche Polyurie muss differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden, da hier eine grundsätzlich andere Behandlung erforderlich ist. (1). Ein über 24-Stunden ausgefülltes Miktionstagebuch hilft dabei. Darüber hinaus kann das Miktionstagebuch zur Objektivierung von Befunden genutzt werden und kann verwendet werden um Symptome zu monitoren sowie ein Therapieansprechen zu quantifizieren. (8). In Deutschland wurden Daten zum BPS in der „Herner LUTS/BPS-Studie“ zusammengefasst, einer repräsentativen prospektiven Longitudinalbeobachtung einer altersstratifizierten Stichprobe über 50-jähriger Männer (9). Die Prävalenz von LUTS ist insgesamt hoch, Studien-und Altersabhängig bis zu 40 % (siehe Abbildung 2). Die Ursachen für die Symptome Pollakisurie, Nykturie, imperativer

Harndrang, Drang-Inkontinenz im Zusammenhang mit BPH sind nicht vollständig geklärt, inflammatorische Prozesse, Veränderung der Blasenwand durch BPO und Veränderungen des Detrusors im Alter werden diskutiert (10).

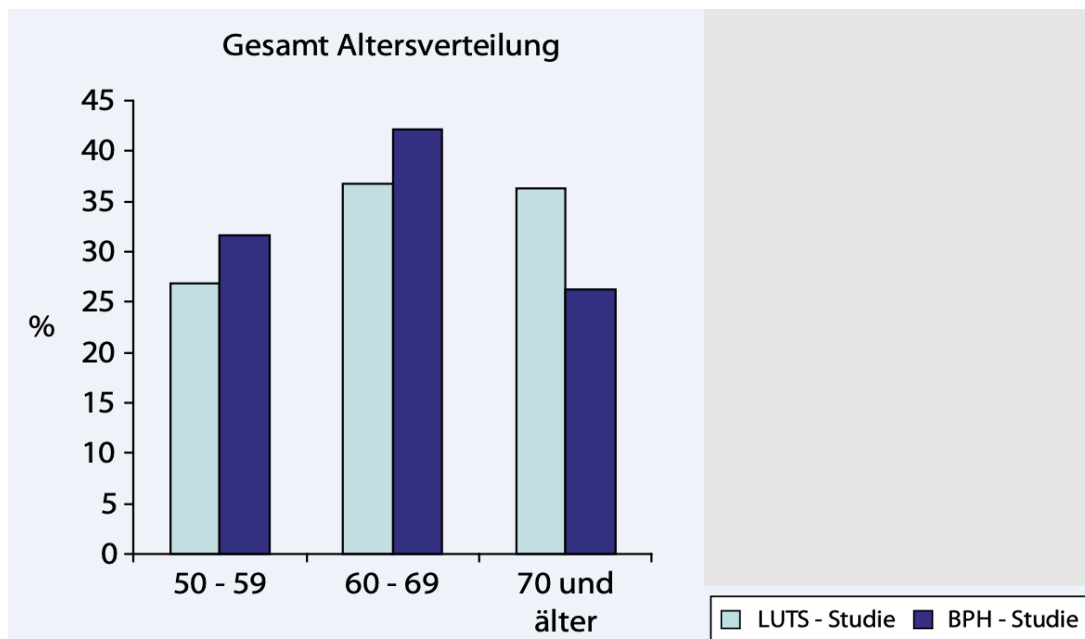


Abbildung 2 Altersverteilung von Männern aus Deutschland mit LUTS/BPH. Einteilung nach subjektiver Einschätzung der Symptomatik (LUTS-Studie) und klinische Untersuchung nach den Leitlinien zur Diagnostik des BPS (BPS-Studie). Aus (9)

a) Systematik und Bewertung von LUTS

LUTS können in obstruktive (Miktionsstörungen) und irritative (Speicherstörungen) Symptome unterteilt werden.

Obstruktive Symptome sind:

- Unterbrochener Harnstrahl
- Verzögerter Miktionsbeginn
- Nachträufeln
- Restharngefühl
- Harnverhalt

Irritative Symptome sind:

- häufiges Wasserlassen (Pollakisurie)
- nächtliches Wasserlassen (Nykturie)
- imperativer Harndrang ohne oder mit Dranginkontinenz

Die Störungen können einzeln oder kombiniert auftreten. Bezüglich der Lebensqualität haben irritative Symptome stärker negative Ausprägungen (11). Der Schwerpunkt der hier beschriebenen Studie liegt daher in der Behandlung

von irritativen Symptomen und zu einem geringeren Teil von postmiktionalen Störungen wie Nachträufeln.

Unabhängig von ihrer Ursache können LUTS mit validierten Fragebögen quantifiziert werden.

b) Fragebögen in der LUTS-Diagnostik

IPSS-Fragebogen

Weit verbreitet ist der „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) (12). Er war ursprünglich für die Bewertung von Beschwerden bei BPH entwickelt worden, ist aber ebenso für OAB-Patienten relevant (13). Er enthält sieben Fragen zu Miktionsproblemen (Likert Einteilung von 0-5) und eine separat auszuwertende Frage zur Lebensqualität (Likert Einteilung von 0-6). Das Design ermöglicht ein selbständiges Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten. Weiterhin erlauben die ersten sieben Fragen eine Einteilung nach Schweregrad der Beschwerden in mild (≤ 7), moderat (8 – 19) und schwer (≥ 20) (14). Einen festgelegten Wert einer klinischen Relevanzgrenze / minimal important difference (MID) gibt es für den IPSS nicht. Die meisten Studien nennen eine Reduktion um drei Punkte als bedeutungsvoll für den Patienten, eine weitere Studie benennt eine MID von 5,2, allerdings bei Patienten mit medikamentöser Therapie (13, 15-21). Die Frage zur Lebensqualität (Frage 8) wurde separat als sekundärer Endpunkt ausgewertet.

OAB-q-Fragebogen

Der OAB-q bzw. der OAB-q SF (SF= short form) sind Fragebögen, die mit Fokus auf OAB unabhängig von der Ursache entwickelt wurden, dabei wird das gesamte Spektrum der OAB-Symptome abgedeckt. Der OAB-q SF enthält sechs Fragen zu den Miktionsbeschwerden und 13 Fragen zur Lebensqualität (Likert Einteilung 1-6) (21-23). Beide Fragebögen sind für die deutsche Sprache validiert (22, 24, 25). Eine MID von 11 % Punkten im OAB-q-SF Teil 1 wurde in der Literatur als klinisch relevant bewertet (13).

Aufgrund der etwas unterschiedlichen Schwerpunkte sollen sowohl IPSS als auch OAB-q- Fragebögen zur Messung der Verbesserung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität eingesetzt werden. Eine weitere Beschreibung erfolgt unter Endpunkte der klinischen Studie.

c) Therapie von LUTS

Die Therapie von LUTS orientiert sich an begleitenden komplizierenden Faktoren und am Leidensdruck der Patienten. Oftmals wird bei nicht-komplizierten LUTS eine abwartende Strategie benutzt (1). In den EAU-Guidelines sind Verhaltens- und Ernährungs-

Modifikationen mit einer starken Empfehlung versehen (1). Basis dafür sind randomisierte Studien, die zeigen, dass geeignete Selbstmanagement Programme sowohl die Symptome reduzieren als auch das Fortschreiten der Erkrankung verhindern und die Lebensqualität verbessern (19, 20, 26). Eine gute Übersicht über die wissenschaftliche Evidenz von Selbstmanagement-Programmen bietet eine Metaanalyse von Albarquouni et al. (20). Hier konnten acht relevante randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden. Die Studienbedingungen-und Einschlusskriterien waren teils unterschiedlich, aber zusammenfassend gibt es gute Hinweise auf eine Verbesserung von Symptomscores und Lebensqualität durch verschiedene konservative und Verhaltensmodulierende Maßnahmen.

Medikamentöse Standardbehandlungen bei geringer Vergrößerung der Prostata sind Alpha-Blocker (z.B. Tamsulosin oder Silodosin) oder PDE-5 Hemmer (Tadalafil). Bei ausgeprägter Vergrößerung der Prostata sind 5-a-Reduktase Hemmer effektiv und können zu einer Verkleinerung der Prostata führen. Bei persistierenden, irritativen Symptomen nach Standardtherapie können Anticholinergika dazugegeben werden (4, 27). Bei nicht BPH bedingten LUTS (OAB) liegt der medikamentöse Behandlungsschwerpunkt bei den Anticholinergika. Weitergehende Option bei kompliziertem BPS oder unzufriedenstellender Primärtherapie ist die Operation.

d) Schlussfolgerungen und Rationale für die Studie

Trotz der Empfehlung in den Leitlinien werden fachübergreifende, konservative Therapiestrategien und Selbstmanagement in der klinischen Praxis selten angeboten. Der Grund sind die Komplexität der Organisation und Durchführung von multimodalen Therapieansätzen in der „analogen“ Welt. Für die verschiedenen Module stehen dem behandelnden Arzt wenig kompetente Ansprechpartner zur Verfügung, eine Organisation ist aufwendig. Eine DiGA kann hier eine Versorgungslücke schließen. In der Studie soll der Effekt auf die Krankheitssymptome und die Lebensqualität der betroffenen Männer nachgewiesen werden.

Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Kranus Lutera:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kranus Lutera wurde im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) untersucht.

Primäres Ziel war die Verbesserung der Symptomatik der LUTS, weiteres Ziel war unter anderem die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Die Beurteilung der positiven Versorgungseffekte erfolgte über validierte Fragebögen.

In der zweiarmigen Studie wurden die Teilnehmenden 1:1 auf zwei Gruppen randomisiert:

- Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer zusätzlich zur medizinischen Versorgung Zugang zur digitalen Gesundheitsanwendung Kranus Lutera erhielten.
- Kontrollgruppe, in der die Teilnehmer die übliche medizinische Versorgung erhielten.

Nach Ende der Studie (nach 12 Wochen) erhielten auch die Patienten in der Kontrollgruppe Zugang zu Kranus Lutera.

Primärer Studienendpunkt war die klinisch relevante Verbesserung nach Maßgabe des validierten Fragebogens IPSS (International Prostate Symptom Score). Sekundäre Endpunkte waren die Verbesserung im OAB-q SF (Teil 1, Fragen 1-6) als Messinstrument der BPH Symptome / LUTS-Beschwerden und die Verbesserung der Lebensqualität, die Lebensqualität, gemessen am OAB-q SF (Teil 2, Fragen 1-13) / Health-related life quality (HRLQ).

Weitere Endpunkte umfassten die Veränderung der Miktionsfrequenz am Tag, Veränderung der Miktionsfrequenz in der Nacht, Veränderung der Dranginkontinenz Episoden, Veränderung des imperativen Harndrangs und Veränderung der funktionellen Blasenkapazität und die Patientenadhärenz in der App.

Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen festgelegt.

3) Studienprodukt

a) Beschreibung des Studienprodukts

Die Therapie basiert auf dem Prinzip digitaler Inhalte, die die persönliche multimodale Therapie mit den Schwerpunkten, Beckenbodentraining, Verhaltenstherapeutischen Inhalten mit Methoden der Harndrang-Kontrolle und Entspannungsverfahren. Ein wesentlicher Baustein ist auch das Miktionstagebuch, mit dem Patienten Ihr Miktionsverhalten dokumentieren können. Der Ansatz beinhaltet mehrere Programmelemente, deren Wirksamkeit in der Behandlung von LUTS in der Literatur belegt worden ist.

Die App beginnt mit einer Befragung der Anwender (auf Basis eines Anamnese-Fragebogens), um mögliche Kontraindikationen zu ermitteln und das Programm individuell auf den Patienten zuzuschneiden.

● Miktionstagebuch

Patienten können ihre Trinkmenge, Mahlzeiten, Miktionsmenge und -häufigkeit sowie Symptome dokumentieren. Ein intelligenter Algorithmus bietet personalisierte Hinweise, während die optisch vereinfachte Darstellung dem Patienten hilft, Zusammenhänge zu erkennen und ihn motiviert.

● Beckenboden- und physiotherapeutische Übungen

Das tägliche Training besteht aus Übungen, die sich auf die Fähigkeit zur wiederholten Kontraktion der für die Funktion des Schließmuskels und reflektorisch für die Blase relevanten Beckenbodenmuskulatur konzentrieren. Die Übungen werden mit Hilfe von Text, Videoanleitungen und interaktiven Software-Elementen vermittelt. Einmal pro Woche werden spezielle physiotherapeutische Übungen zum Training des Beckenbodens vorgeschlagen. Sie zielen sowohl auf die Verbesserung der kardiovaskulären Fitness als auch auf die Unterstützung der Grundübungen des Beckenbodens ab.

● Blasentraining /kognitive Verhaltenstherapie

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf dem Blasentraining und der kognitiven Verhaltenstherapie, um die funktionelle Blasenkapazität zu vergrößern und die Miktionsfrequenz zu verringern.

● Mentale Übungen

Die App bietet wöchentlich neue Inhalte und Ziele. Mentale Übungen, einschließlich Achtsamkeit, Progressive Muskelrelaxation (PMR) und Methoden der Stimuluskontrolle, werden durch wöchentliche Audiosequenzen bereitgestellt, um den Patienten bei der Bewältigung von Symptomen und dem Durchbrechen der Miktions- oder Drangkonditionierung zu unterstützen.

● Akute Drangkontrolle

Bei akutem Harndrang ermöglicht die App mit dem "Drang-Stopp"-Button dem Patienten den Zugang zu Kurzversionen der Übungen zur Achtsamkeit, PMR und Gedankenkontrolle. Zudem stehen eine Kurzübung des Beckenbodentrainings sowie unterhaltsame Spiele zur Verfügung, um situative Ablenkung zu bieten und die Kontrolle über den Miktionsreflex zu fördern.

- **Wissenssektion /Ernährungssektion**

Die Wissens- und Ernährungssektion der App liefert täglich Bildungsinhalte über die Ursachen von Blasenentleerungsstörungen und ernährungsspezifische Zusammenhänge. Die App erklärt weiterhin therapeutische Maßnahmen sowie psychische, habituelle und organische Zusammenhänge.

- **Weitere Funktionen**

Teilnehmer haben die Möglichkeit, den Symptomverlauf sowie den Therapiefortschritt zu beobachten und werden durch den Erwerb von Fortschrittsauszeichnungen motiviert.

b) Vorgesehene Verwendung

Das Online-Programm besteht aus täglichen und wöchentlichen Einheiten. In der Behandlungsphase ist der Patient angehalten, sich täglich in die App einzuloggen und die beschriebenen Aktivitäten durchzuführen.

c) Frühere vorgesehene Verwendung und Indikationen

nicht zutreffend

d) Änderungen während der klinischen Studie

nicht zutreffend

4) Klinischer Studienplan

a) Zielstellungen

Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der Intervention Kranus Lutra zur Behandlung zur Behandlung von LUTS bei Männern mit N40 Prostatahyperplasie und N32.8 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Harnsystems im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe zu untersuchen. Die Wirksamkeit wurde durch die Auswertung der validierten Fragebögen IPSS und OAB-q SF Teil 1 (für LUTS-Beschwerden), sowie OAB-q SF Teil 2 (für Lebensqualität) überprüft.

b) Design

1) Typ der klinischen Studie

Es handelt sich um eine zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, bizenrische, einfach verblindete Studie mit einer Interventionsgruppe (IG) und einer Kontrollgruppe (KG).

2) Endpunkte der klinischen Studie

Messzeitpunkte

- T1: Baseline Woche 0
- T2: Primärer Messzeitpunkt, 12 Wochen nach Baseline (Post-Messzeitpunkt)

Für die Randomisierung wurde ein webbasiertes Randomisierungsprogramm (Lime Survey) verwendet. Die Messung der Studienendpunkte erfolgte ebenso über das Online-Tool LimeSurvey.

Primärer Studienendpunkt:

Als primärer Endpunkt wurde die klinisch relevante Verbesserung nach Maßgabe des validierten Fragebogen IPSS erhoben. Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen nach Interventionsbeginn festgelegt.

Sekundäre Studienendpunkte:

- Als sekundäre Endpunkte, welche konfirmatorisch getestet wurden, wurden OAB-q SF-Teil 1 (für LUTS-Beschwerden), sowie OAB-q SF-Teil 2 (für Lebensqualität) erhoben.
- Weitere sekundäre Zielgrößen mit deskriptiver Statistik umfassen:
 - Veränderung der Miktionsfrequenz am Tag
 - Veränderung der Miktionsfrequenz in der Nacht
 - Veränderung der Dranginkontinenz Episode
 - Veränderung des imperativen Harndrangs
 - Veränderung der funktionellen Blasenkapazität
 - IPSS-Frage 8, Likert-Skala 1-5
 - Verringerung des Anteils von Patienten mit Therapieversagen innerhalb des Studienzeitraums. Als Therapieversagen gelten Zunahme IPSS ≥ 3 Punkte

und/oder OAB-q SF Teil 1 ≥ 3.3 Punkte (11 %OAB) Punkte, Harnverhalt oder Beginn einer neuen LUTS spezifischen Medikation oder Operation.

- Gesamtverbesserung nach Behandlung (Likert Skala von 1-7), Patient Global Impression of Change (PGIC)
- Patientenadhärenz

Beschreibung der Endpunkte:

Verbesserung des Gesundheitszustands

IPSS

Der Schweregrad der prostatabedingten Miktionsstörung wird mit Hilfe des IPSS-Scores, dem internationalen „Prostata-Symptom-Score“ in engl. „International Prostate Symptom Score“ festgelegt. Der IPSS- Score ist der am häufigsten international verwendete Fragebogen, wenn es um die Quantifizierung der Symptomstärke einer prostatabedingten Miktionsstörung geht. Der IPSS besteht aus 7 Fragen zur Miktion, die jeweils mit 0 ("nie") bis 5 Punkten ("fast immer") bewertet werden können. Die Fragen beziehen sich dabei in der Regel auf den letzten Monat. Maximal kann ein Wert von 35 Punkten erreicht werden. Höhere Werte geben eine schwerwiegendere Symptomatik an. Anhand des Scores können die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden: < 8: mild, 8 - 19: mittelgradig, > 20: schwer (14). Dazu wird der mittlere Change des IPSS von Baseline (CfB) zu Woche 12 berechnet, und es wird dann die Nullhypothese der Gleichheit der mittleren Changes der Interventions-(IG) und Kontrollgruppe (KG) gegen die Alternative ihrer Verschiedenheit (Verbesserung) statistisch 2-seitig getestet; siehe Statistische Analyse.

OAB-q

Der OAB-q bzw. der OAB-q-SF (SF= short form) sind Fragebögen, die mit Focus auf OAB unabhängig von der Ursache entwickelt wurden (21-23). Der OAB-q SF enthält 6 Fragen zu den Miktionsbeschwerden und 13 Fragen zur Lebensqualität (Likert Einteilung 1-6).

Gesundheitszustand- OAB-q SF Teil 1

Um die Prostata-unabhängigen Krankheitssymptome zu messen, wurde der OAB-q SF Teil 1 (Fragen 1-6) verwendet. Diese Fragen beziehen sich auf Miktionsbeschwerden, Inkontinenz und Nykturie. Die Skalenpunkte der Antworten werden auf eine 0-100 Skala in % transformiert ($\%OAB = 100 \times ((OAB - 6)/30)$; transformiert in 0 – 100%). Höhere Scores geben schwerwiegendere Symptome an (21) .

Dazu wird der mittlere Change des OAB-q SF Teil 1 von Baseline (CfB) zu Woche 12 berechnet, und es wird dann die Nullhypothese der Gleichheit der mittleren Changes der IG und KG gegen die Alternative ihrer Verschiedenheit statistisch 2-seitig getestet; siehe Statistische Analyse.

Lebensqualität

OAB-q SF Teil 2 Health-related life quality

Die Lebensqualität bei Blasenentleerungsstörungen wurde mit dem OAB-q SF Fragebogen Teil 2 evaluiert. Der aus 13 Fragen bestehende, Fragebogen erhebt die

krankheitsbezogenen Auswirkungen der Blasenentleerungsstörung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Höhere untransformierte Scores geben eine schlechtere Lebensqualität an. Die Skalenpunkte der Antworten werden auf eine 0-100 Skala in Prozente transformiert ($\%Score = 100 - ((Score - 13)/65) \times 100$); transformiert in 0 – 100%). Höhere transformierte Scores geben höhere Lebensqualität an.

Dazu wird der mittlere Change des OAB-q SF Teil 2 von Baseline (CfB) zu Woche 12 berechnet, und es wird dann die Nullhypothese der Gleichheit der mittleren Changes der IG und KG gegen die Alternative ihrer Verschiedenheit statistisch 2-seitig getestet; siehe Statistische Analyse.

IPSS Frage 8 Index Lebensqualität

Das Internationale Consensus Committee stellt im Rahmen des IPSS eine ergänzende Frage zur Lebensqualität. Die Antworten zu dieser Frage reichen von „ausgezeichnet“ (0 Punkte) bis „sehr schlecht“ (6 Punkte)(14)

Veränderung der Miktionsfrequenz am Tag

Erhoben wird die Veränderung der täglichen (in der Wachzeit) Miktionen/24 Stunden von Baseline zu Woche 12, anhand der eingetragenen Werte im Miktionstagebuch in der App.

Veränderung der Miktionsfrequenz in der Nacht

Erhoben wird die Veränderung der nächtlichen Miktionen/ 24 Stunden von Baseline zu Woche 12, anhand der eingetragenen Werte im Miktionstagebuch in der App.

Veränderung der Dranginkontinenz Episode

Erhoben wird die Veränderung der Inkontinenzepisoden/24 Stunden von Baseline zu Woche 12, anhand der eingetragenen Werte im Miktionstagebuch in der App.

Veränderung des imperativen Harndrangs

Erhoben wird die Veränderung des imperativen Harndrangs/24 Stunden von Baseline zu Woche 12, anhand der eingetragenen Werte im Miktionstagebuch in der App.

Veränderung der funktionellen Blasenkapazität

Erhoben wird die Veränderung der maximalen Blasenkapazität von Baseline zu Woche 12. Zur Ermittlung werden die gemittelten maximalen Miktionsvolumina von Baseline (Woche 1) zu den gemittelten maximalen Miktionsvolumina der Woche 12 erhoben.

Verringerung des Anteils von Patienten mit Therapieversagen

Ermittelt wird der Unterschied der Patienten in der Interventionsgruppe mit Zunahme von 3 oder mehr Punkten und/oder einer Zunahme im OAB-q SF Teil 1 von ≥ 3.3 Punkte (11 %OAB), Harnverhalt oder Beginn einer neuen LUTS spezifischen Medikation oder Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe anhand der am Post-Zeitpunkt ermittelten Daten.

Patient Global Impression of Change (PGI-C) /Gesamtverbesserung nach Behandlung

Ermittelt wird die wahrgenommene Veränderung des spezifischen Gesundheitszustands seit Beginn der Studie anhand einer 7-Punkte Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). Der PGI ist ein validierter single-item Fragebogen zur Erhebung der Verbesserung nach Therapie und wird daher nur in der Interventionsgruppe erhoben (28).

Adhärenz

Die Patienten werden zu Ihrer Appnutzung befragt. Die Antwortmöglichkeiten sind: Mehrfach wöchentlich, wöchentlich, mit längeren Pausen als 1 Woche, mit längeren Pausen über zwischen 2-6 Wochen, mit längeren Pausen über 6 Wochen, Ich habe die App nicht benutzt.

Tabelle 1 Primärer Endpunkt der BEST-Studie

Tool/Parameter	Fragen Anzahl	Antwort-Möglichkeiten	Ergebnis-Reichweite	Angestrebte Verbesserung
IPSS Fragen 1-7	7	Likert Skala 0-5	0-35 Einteilung in Schweregrade	≥ 3 Punkte Reduktion um 30% des Ausgangswertes

IPSS = International Prostate Symptom Score

Tabelle 2 Sekundäre Endpunkte

Tool/Parameter	Fragen Anzahl	Antwort-Möglichkeiten	Ergebnis-Reichweite	Angestrebte Verbesserung
OAB-q SF Teil 1 Fragen 1-6	6	Likert-Skala 1-6	6 -36	> 3.3 Punkte (bzw. 11 bei %OAB)
OAB-q SF Teil 2 Fragen 1-13	13	Likert-Skala 1-6	13 - 78	

OAB-q = Overactive Bladder Questionnaire; SF= short form

%OAB = 100 x ((OAB – 6)/30; transformiert in 0 – 100%

Alle Fragebögen wurden in ihrer entsprechenden deutschen Version genutzt. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte online über die Lime-Plattform und gestaltete sich für beide Gruppen

(Interventions- und Kontrollgruppe) identisch. Die Miktions-abhängigen-Fragen, die Adhärenz sowie die Gesamtzufriedenheit waren Interventionsspezifisch. Der primäre Erhebungszeitraum war der Post-Messzeitpunkt.

3) Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus einer Wartelistenkontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung. Nach dem primären Erhebungszeitraum von 12 Wochen erhielt die Kontrollgruppe Zugang zum App-Programm.

c) Ethische Erwägungen

Alle Verfahren wurden von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 12, D 06112 Halle (Saale) und die beteiligte Ethikkommission Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Engelberger Straße 21, 79106 Freiburg (Antrag-Nr. EK-Freiburg: 23-1219-S1-AV) geprüft und die Durchführung der Studie als ethisch unbedenklich eingeschätzt und genehmigt (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-139; Votum erfolgte am 01.03.2023).

Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert: DRKS00030935 (Registrierungsdatum: 14.03.2023).

d) Qualitätssicherung der Daten

Im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobene Daten wurden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die Anmeldung auf der Online-Befragungs-Plattform konnte später mittels einer anonymisierten E-Mail-Adresse erfolgen. Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Dazu wird ein nicht-sprechendes Pseudonym verwendet, aus welchem allein nicht auf die Identität des Patienten geschlossen werden kann. Um eindeutige Patientenidentifikationsnummern zu erhalten, wurde eine zufällig generierte 6-stellige Ziffernabfolge zugewiesen. Die Patientenidentifikationsnummer wurde im Rahmen der internetbasierten Randomisierung zentral zugewiesen. Die Anmeldung in der Studienapp erfolgte mittels zugewiesener Patienten-ID. Ein Rückschluss auf den Patienten war mittels Entschlüsselung nur schweigeverpflichteten Projektmitarbeiter*innen möglich. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten wurden in verschlüsselter Form (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) gespeichert. Die Übertragung der Daten, die im Rahmen der Internetplattform ermittelt wurde, wurde nach aktuellen Sicherheitsstandards verschlüsselt. Auf Wunsch konnten die Daten jederzeit, ohne Angabe von Gründen, gelöscht werden. Alle Daten wurden online auf dem Online-Befragungstool erhoben. Die Daten werden für eine Dauer von 10 Jahren nach Abschluss des Programms gespeichert, sofern die Einwilligung nicht vorher widerrufen wird.

e) Population der Versuchspersonen für die klinische Studie

Personen mit der Diagnose LUTS (Lower Urinary Tract Syndrom) (ICD N40 und N32.8) wurden zwischen Februar und Juli 2023 über kooperierende Urologinnen und Urologen sowie Werbung (z. B. Studienwebsite, Google AdWords, Online-Werbebanner, Artikel in Zeitschriften) rekrutiert.

1) Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 3 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
Männer mit LUTS, OAB-q-SF-Teil 1 ≥ 18 oder IPSS ≥ 4
Alter ≥ 18 Jahre
Beherrschung der deutschen Sprache
Internetzugang
Tablet- oder Smartphone-Zugang
Informierte Zustimmung

Tabelle 4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Rezidivierender Harnverhalt
Rezidivierende Harnwegsinfektionen
Harnblasenkonkremente
Konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien
Dilatation des oberen Harntraktes, eingeschränkte Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz durch obstruktive Blasenentleerungsstörung
Neu begonnene medikamentöse Therapie der Miktionsymptome (α -Blocker, 5- α -Reduktase-Hemmer, Anticholinergika, Beta-3-Rezeptoragonisten, Phytopharmaka) in den letzten 4 Wochen.
Unfähigkeit physisch am Programm teilzunehmen
generell Patienten, die nicht fähig sind, die Einverständniserklärung zu verstehen und selbstständig zu unterschreiben

1) Stichprobengröße

Die Stichprobe umfasste 237 Teilnehmende ($n_{IG} = 112$, $n_{KG} = 125$).

f) Behandlung und Zuordnung

Auf einer frei zugänglichen Website konnten sich Interessierte durch die Ein- und Ausschlusskriterien klicken und erhielten Informationsmaterial zum Ablauf der Studie und zum Online-Programm. Sofern die Teilnehmer alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurde ein Termin zur Diagnosebestätigung, Aufklärung und Beratung im Studienzentrum (per Videosprechstunde oder persönlich) vereinbart. Nach unterschriebener Einverständniserklärung erhielten die Teilnehmer Zugang zur Online-Befragungsplattform, wo sie mittels zufälliger automatisierter Randomisierung entweder der IG oder der KG in einem 1:1 Verhältnis zugewiesen wurden und die Basis-Befragung ausfüllten.

Teilnehmer in der IG erhielten unmittelbaren Zugang zu der Online-Intervention Kranus Lutera. Die KG erhielt den Zugang nach dem primären Erhebungszeitraum von 12 Wochen. Die Erhebungen erfolgten zu beiden Messzeitpunkten für beide Gruppen identisch auf der gleichen Online-Plattform.

g) Nachuntersuchungen

Es sind weitere Nachuntersuchungen für den Zeitraum 24, 36 und 48 Wochen nach Studienbeginn geplant.

h) Statistische Analyse

1) Hypothesen

H1: Die Online-Intervention Kranus Lutera ist bei Teilnehmern der IG wirksamer im Vergleich Baseline zu 12 Wochen – verglichen mit einer Wartelistenkontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung– bezüglich der Verbesserung der Miktionsbeschwerden und der Lebensqualität.

H0: Es zeigt sich kein Unterschied zwischen der Online-Intervention Kranus Lutera und einer Wartelistenkontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung wirksamer im Vergleich Baseline zu 12 Wochen – bezüglich der Verbesserung der Miktionsbeschwerden und der Lebensqualität.

Dies wird für die 3 Hauptendpunkte folgendermaßen operationalisiert:

Der mittlere Change des IPSS von Baseline (CfB) zu Woche 12 wird berechnet, und es wird dann die Nullhypothese der Gleichheit der mittleren (erwarteten) Changes der Interventions- und Kontrollgruppe gegen die Alternative ihrer Verschiedenheit (Verbesserung)

H0: CfB Arm A = CfB Arm B

versus

H1: CfB Arm A $\neq$ CfB Arm B

Statistisch wird 2-seitig zum Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ (bzw. 1-seitig mit $\alpha = 2,5\%$) getestet.

Analog wird mittlere Change des OAB-q SF Teil 1 von Baseline zu Woche 12 berechnet und getestet.

Analog wird mittlere Change des OAB-q SF Teil 2 von Baseline zu Woche 12 berechnet und getestet.

2) Berechnung der Stichprobengröße

Für den IPSS-Fragebogen ergibt sich bei einer Gruppendifferenz von 3 Punkten, einer Standardabweichung von 6 Punkten (Barry 1995), einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ und einer Power von 95% eine Fallzahl von 105 Patienten pro Arm; wegen Drop Outs und deren Imputation wird die Fallzahl auf 2 x 115 erhöht.

2) Verfahren der statistischen Analyse

Sämtliche statistische Analysen wurden mit der Software SAS® (Version 9.4) durchgeführt. Alle randomisierten Patienten wurden hinsichtlich Wirksamkeit in der Full-Analysis-Population (FAS) bewertet, wobei fehlende Werte für die primäre Zielvariable („Änderung des International-Prostate-Symptom-Summenscores“ (IPSS) von der Ausgangslage zur Woche 12) und für die beiden Hauptsekundärvariablen „Overactive-Bladder-Questionnaire-Short-Form-Teil 1 bzw. 2“ mittels der Jump-to-reference-Methode (J2R) ersetzt wurden. Ferner wurde eine Per-Protocol-Auswertung durchgeführt, bei der die 7 Dropouts ausgeschlossen wurden. Die FAS-Auswertung war jedoch die Primäranalyse in dieser Überlegenheitsstudie.

Das multiple Signifikanzniveau wurde auf 0.05 (zweiseitig) festgelegt, wobei für die beiden sekundären Haupt-Sekundärvariablen die Einhaltung des multiplen α -Niveaus gemäß der einer a-priori-Ordnung erfolgte. Für die weiteren Zielvariablen wurden die entsprechenden p-Werte nur rein explorativ interpretiert.

Für die drei konfirmatorisch getesteten Endpunkte wurden die Veränderung von Baseline zum Studienende (change from baseline, CfB) als „post – baseline“ ermittelt und mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Kovariaten „Baseline“ und dem Faktor Studienarm ausgewertet. Der mittlere Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels kleinster Quadrateschätzung des Mittelwertes (LSMeans) geschätzt. Ferner wurden die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle berechnet und berichtet. Primäre Auswertungspopulation ist die FAS. Fehlende Messwerte wurden hinsichtlich des primären und der beiden sekundären Hauptendpunkte mittels der Jump-to-reference-Methode (J2R) ersetzt.

Generell werden kontinuierliche Daten mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, d. h. mit Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum. Für qualitative Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt. Alle Analysen wurden gemäß den Empfehlungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements durchgeführt.

5) Ergebnisse

a) Datum des Beginns der klinischen Studie

First Patient In: 12.04.2023.

b) Datum des Studienabschlusses

Last Patient In: 28.07.2023

Last Patient Out: 02.11.2023 .

c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukt

Patienten wurden zwischen Februar und Juli 2023 durch kooperierende Urologinnen und Urologen sowie Werbung (z. B. Studienwebsite, Google AdWords, Online-Werbebanner, Artikel in Zeitschriften) rekrutiert. Insgesamt wurden 584 Studieninteressenten hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft. Von diesen Personen erfüllten 241 die Einschlusskriterien und unterschrieben die Einverständniserklärung.

Zwei Studienteilnehmer zogen ihre Einverständniserklärung nach Beginn der Studie wieder zurück (Withdrawal of Consent), zwei weitere füllten niemals die Baselinebefragung aus. Die restlichen 237 Teilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten sowie die Baselinebefragung ausfüllten, wurden randomisiert und der Interventionsgruppe (n = 112) oder der Kontrollgruppe (n = 125) zugeordnet. Allen Teilnehmern wurde das Online-Programm kostenlos bereitgestellt (der Interventionsgruppe unmittelbar; der Kontrollgruppe 12 Wochen nach Randomisierung).

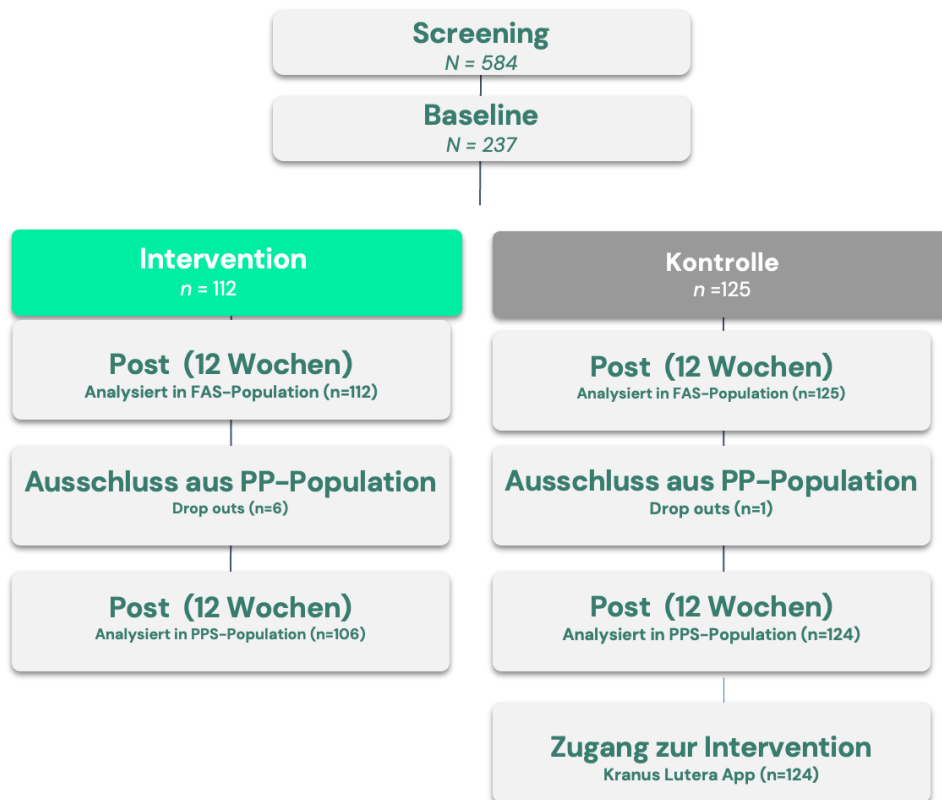


Abbildung 3 Disposition der Patienten
FAS – Full Analysis Set, PP – Per Protocol; PPS- Per Protocol Set

d) Demografische Angaben zu den Versuchspersonen

Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 58,35 (SD = 12,30, Spanne = 21-88) Jahre. Die beiden Behandlungsgruppen waren gut balanciert hinsichtlich der demographischen Variablen Lebensalter und Körpergröße. Interventionspatienten waren etwas schwerer als Kontrollgruppenpatienten (87,52 kg vs. 85,39 kg) (siehe Tabelle 5). Die Verteilung per ICD-10- Diagnosen zeigte sich ausgeglichen (N40 48,21 % vs 44,80 %, N32.8 28,57 % vs. 33,60 %, beide ICD Codes vorliegend 23,21 % vs 21,60 %) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 5 Demographie (FAS)

			Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)	Gesamt (n=237)
Alter (Jahre)	Mittelwert		58.56	58.15	58.35
	SD		11.93	12.67	12.30
	Alter ≤ 65	n (%) Mittelwert SD	80 (71.4)	86 (68.8)	166 (70.04)
			53.49	52.16	52.80
			10.08	10.39	10.23
	Alter > 65		32 (28.6)	39 (31.2)	71 (29.96)
			71.25	71.36	71.31
			4.22	4.77	4.50
Größe (cm)	n		n=111	N=125	n=236
	Mittelwert		180.48	179.61	180.02
	SD		7.64	7.23	7.42
Gewicht (kg)	Mittelwert		87.52	85.39	86.40
	SD		15.81	15.00	15.39

FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung

Tabelle 6 ICD-10 Verteilung (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)	Gesamt (n=237)
Prostatahyperplasie (ICD-Code N40)	n (%)	54 (48.21)	56 (44.80)	110 (46.41)
Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Harnblase (ICD-Code N32.8)		32 (28.57)	42 (33.60)	74 (31.22)
Kombination Prostatahyperplasie (ICD-Code N40)/ Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Harnblase (ICD-Code N32.8)		26 (23.21)	27 (21.60)	53 (22.36)

FAS – Full Analysis Set, ICD- International Classification of Diseases

Wie zu erwarten zeigte sich bei der Altersverteilung der ICD-Codes ein höheres Alter bei Patienten mit dem ICD-10-Code N40 (BPH), so befanden sich die Mehrheit der Patienten in der Alterskategorie über 51 Jahre, wohingegen sich die Mehrheit der OAB-Patienten (ICD-10 N32.8) in der Altersklasse unter 65 Jahre befand, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7 Altersverteilung per Indikation (FAS)

	Intervention (n=112)			Kontrolle (n=125)		
	Indikation			Indikation		
Alter (Jahre)	N32.8 (n=32)	N40 (n=54)	N40 plus N32.8 (n=26)	N32.8 (n=42)	N40 (n=56)	N40 plus N32.8 (n=27)
19 bis ≤ 35	6 (18.8 %)	1 (1.9 %)	-	10 (23.8 %)	-	-
36 bis ≤ 50	10 (31.3 %)	2 (3.7 %)	1 (3.8 %)	12 (28.6 %)	3 (5.4 %)	2 (7.4 %)
51 bis ≤ 65	14 (43.8 %)	33 (61.1 %)	13 (50.0 %)	15 (35.7 %)	32 (57.1 %)	12 (44.4 %)
> 65	2 (6.3 %)	18 (33.3 %)	12 (46.2 %)	5 (11.9 %)	21 (37.5 %)	13 (48.1 %)

Praktisch nahm etwa die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen irgendwelche Medikamente zur Baselineerhebung ein; 30,4 % der Kontrollgruppen - und 27,7 % Interventions-Patienten nahmen Medikamente für ihre Blasenentleerungsstörung ein. Die Mehrheit der Patienten nahm diese schon länger als 12 Wochen ein (Tabelle 10). (20,5 %) der Interventionspatienten und 27 (21,6 %) der Kontrollgruppenpatienten hatten bereits eine Therapie gegen Ihre Blasenbeschwerden erhalten, eine Operation wurde nur bei einem Patienten der Interventions- und acht Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt (vgl.

Tabelle 8 und Tabelle 9). Die Verteilung an Nebenerkrankungen ist

Tabelle 8 zu entnehmen. Bei 53,57% der Interventionspatienten und 60% der Kontrollgruppenpatienten lag eine Nebenerkrankung vor. Die Verteilung an Koffein- und Nikotinkonsum war in beiden Gruppen ausgeglichen (Raucher IG 9,82%; KG 14,40 %), Koffeinkonsum (IG 64,29%; KG 60%).

Tabelle 8 Anamnestische Spezifika bei Baseline (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)	Gesamt (n=237)
Medikation	Ja	63 (56.25%)	62 (49.60%)	125 (52.74%)
	Nein	48 (42.86%)	63 (50.40%)	111 (46.84%)

	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Aktuelle Medikation zur Blasenentleerungsstörung	Ja	31 (27.68%)	38 (30.40%)	69 (29.11%)
	Nein	80 (71.43%)	87 (69.6%)	167 (70.46%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Vorgegangene Therapien zur Blasenentleerungsstörung	Ja	23 (20.53%)	27 (21.6%)	50 (21.10%)
	Nein	88 (78.57%)	98 (78.40%)	186 (78.48%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Vorbestehende Operation an der Prostata	Ja	1 (0.89%)	8 (6.40%)	9 (3.80%)
	Nein	110 (98.21%)	117 (93.60%)	227 (95.78%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Raucher	Ja	11 (9.82%)	18 (14.40%)	29 (12.24%)
	Nein	100 (89.29%)	107 (85.60%)	207 (87.35%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Alkoholkonsum	Ja	72 (64.29%)	75 (60.00%)	147 (62.03%)
	Nein	39 (34.82%)	50 (40.00%)	89 (37.55%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Koffeinkonsum	Ja	97 (86.61%)	114 (91.20%)	211 (89.03%)
	Nein	14 (12.50%)	11 (8.80%)	25 (10.55%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Grunderkrankungen	Ja	60 (53.57%)	75 (60.00%)	135 (56.96%)
	Nein	51 (45.54%)	50 (40.00%)	101 (42.62%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Bluthochdruck	Ja	36 (32.14%)	42 (33.60%)	78 (32.91%)
	Nein	75 (66.96%)	83 (66.40%)	158 (66.67%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)

Erektile Dysfunktion	Ja	12 (10.71%)	22 (17.60%)	34 (14.35%)
	Nein	99 (88.39%)	103 (82.40%)	202 (85.23%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Diabetes mellitus	Ja	13 (11.61%)	7 (5.60%)	20 (8.44%)
	Nein	98 (87.50%)	118 (94.40%)	216 (91.14%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Depression	Ja	8 (7.14%)	3 (2.40%)	11 (4.64%)
	Nein	103 (91.96%)	122 (97.60%)	225 (94.94%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Herzinsuffizienz	Ja	3 (2.68%)	7 (5.60%)	10 (4.22%)
	Nein	108 (96.43%)	118 (94.40%)	226 (95.36%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Psychische Erkrankungen	Ja	3 (2.68%)	2 (1.60%)	5 (2.11%)
	Nein	108 (96.43%)	123 (98.40%)	231 (97.47%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Niereninsuffizienz	Ja	1 (0.89%)	1 (0.80%)	2 (0.84%)
	Nein	110 (98.21%)	124 (99.20%)	234 (98.73%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)

FAS – Full Analysis Set

Tabelle 9 Behandlung der Blasenentleerungsstörung (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)	Gesamt (n=237)
Medikamente	Ja	31 (27.68%)	38 (30.40%)	69 (29.11%)
	Nein	80 (71.43%)	87 (69.6%)	167 (70.46%)

	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Operationen	Ja	1 (0.89%)	8 (6.40%)	9 (3.80%)
	Nein	88 (78.57%)	98 (78.40%)	186 (78.48%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)
Sonstige	Ja	23 (20.54%)	25 (20.00%)	48 (20.25%)
	Nein	88 (78.57%)	100 (80.00%)	188 (79.32%)
	N/A	1 (0.89%)	0 (0.00%)	1 (0.42%)

FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang

Die folgende Tabelle zeigt die Dauer der Gabe von Medikamenten zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen.

Tabelle 10 Dauer der Gabe von Medikamenten zur Blasenentleerungsstörung (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)	Gesamt (n=237)
4 bis 12 Wochen	n (%)	7 (6.25)	9 (7.20)	16 (6.75)
Länger als 12 Wochen		23 (20.54)	27 (21.60)	50 (21.10)

FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang

e) Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans

Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00030935 registriert. Das finale Studienprotokoll ist dem Antrag beigelegt. Die Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte unter Einhaltung des Studienprotokolls.

Während der klinischen Prüfung wurden zwei substantial und ein non-substantial Protokoll-Amendment eingereicht, die alle ebenfalls positiv von der federführenden Ethikkommission votiert wurden.

f) Analysen zum Studienprodukt

1) Alle im Studienplan vorgesehenen Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen

Primäre Zielvariable IPSS

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die absolute Veränderung („change“) des International Prostate Symptom Score (IPSS) von der Ausgangslage („Baseline“) zur Woche 12. Fehlende Messwerte wurden hinsichtlich des primären Endpunktes mittels der Jump-to-reference-Methode (J2R) ersetzt. Hierbei mussten sechs Werte der Interventionsgruppe und ein Wert der Kontrollgruppe imputiert werden. Der IPSS-Summenscore liegt theoretisch zwischen 0 und 35 Scorepunkten. Es erfolgt eine Einteilung nach Schweregraden: < 8 Punkte: milde Symptomatik, 8 – 19 Punkte: mittelgradige Symptomatik, > 20 Punkte: schwerwiegende Symptomatik.

In der Ausgangslage (Baseline) waren beide Behandlungsgruppen bezüglich des IPSS im Mittel gut vergleichbar (Interventionsgruppe: 17,44 Scorepunkte, Kontrollgruppe: 17,70 Scorepunkte), d. h. im Mittel lagen zu Behandlungsbeginn in beiden Gruppen mittelgradige Symptome vor.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine wesentliche Änderung zwischen Baseline und dem Erhebungszeitraum in Woche 12 (17,7 vs. 17,67 Punkte). Dahingegen kam es in der Interventionsgruppe zu einer deutlichen Abnahme von 17,44 auf 10,52 Punkte. Der mittlere Behandlungsunterschied von -7,0 Scorepunkten (95%-Konfidenzintervall: -8,1 bis -5,9 Scorepunkte) war statistisch hochsignifikant (ANCOVA: $p < 0,0001$, Tabelle 11). Auch der Mindesteffekt (untere Konfidenzintervallgrenze) lag mit 5,9 Punkten über der Relevanzgrenze von 3 Punkten. Die Effektstärke berechnet nach Cohen's d lag bei 1,46 (FAS).

Adjustierte Mittelwerte sind mit dem Zusatz „LSMeans“ bezeichnet. Fehlt dieser Zusatz so sind unadjustierte Mittelwerte angegeben.

Tabelle 11 IPSS – J2R (FAS)

		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		Baseline	Woche 12	Baseline	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	Mittelwert	17.44	10.52	17.70	17.67
	SD	6.16	4.96	6.02	6.43
	LSMean	-	10.64	-	17.59
Absolute Veränderung des IPPS von Baseline zu Woche 12 (Scorepunkte)	Mittelwert	-6.92		-0.02	
	SD	5.59		3.82	
	LSMean-Differenz	-7.0			
	95 % KI	-8.1; -5.9			
	p-Wert (ANCOVA)	< 0.0001			
Effektstärke	Cohen's delta	1.46			
	95% KI	1.25; 1.71			

FAS – Full Analysis Set, IPSS – International Prostate Symptom Score, SD – Standardabweichung, J2R – Jump-to-reference, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Die folgende Abbildung zeigt den mittleren Verlauf (und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle) des IPSS-Summscores über die Zeit.

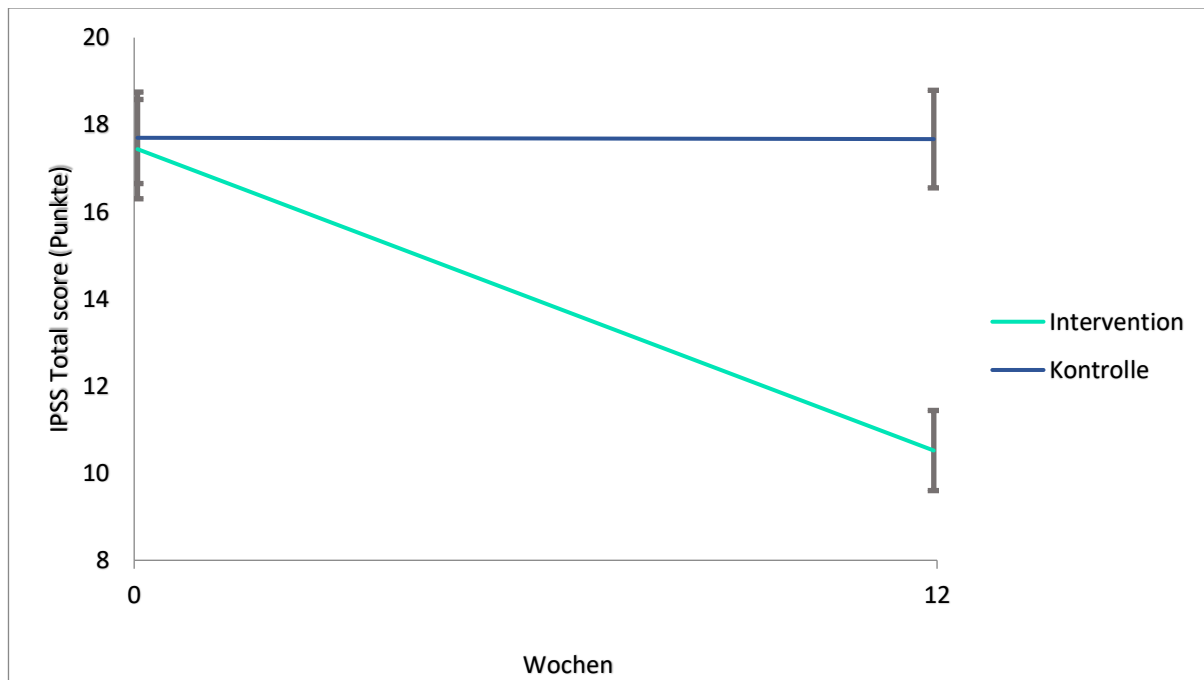


Abbildung 4 IPSS-Summscore (Mittelwert $\pm$ 95%-Konfidenzintervall (FAS))

Die mittlere relative (prozentuale) Veränderung des IPSS-Summscores war ferner in der Interventionsgruppe wesentlich stärker ausgeprägt (-37,88 %) verglichen zur Kontrollgruppe (+3,16 %) (siehe Abbildung 5). Der mittlere Behandlungsunterschied (LSMeans) lag bei -41,0 % (95%-Konfidenzintervall -48,1 bis -34,0 %). Auch dieses Ergebnis war hochsignifikant (Wilcoxon-Test: $p < 0,0001$, Tabelle 12).

Tabelle 12 *Relative Veränderung des IPSS von Baseline zu Woche 12 – J2R (FAS)*

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Relative Veränderung des IPPS von Baseline zu Woche 12 (%)	Mittelwert	-37.88	3.16
	SD	24.54	29.68
	LSMean- Differenz	-41.0	
	95 % KI	-48.1; -34.0	
Effektstärke	p-Wert (Wilcoxon)	<0.0001	
	Cohen's delta	1.50	
	95% KI	1.24; 1.75	

FAS – Full Analysis Set, IPSS – International Prostate Symptom Score, SD – Standardabweichung, J2R – Jump-to-reference, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall

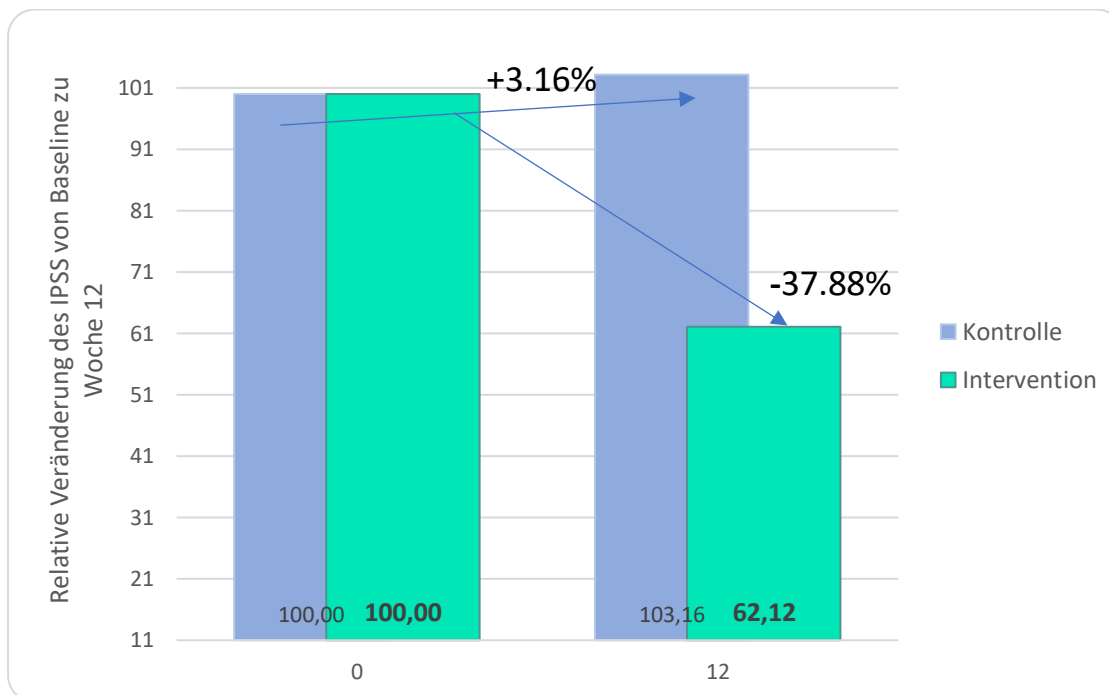


Abbildung 5 *Relative Veränderung des IPSS von Baseline zu Woche 12 – J2R (FAS)*

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set

Die entsprechenden Sensitivitätsanalysen für den IPSS-Summenscore mittels LOCF und Mittelwertersetzung lieferten ähnliche Ergebnisse wie Jump-to-reference Methode, siehe Tabelle 13.

Tabelle 13 IPSS: fehlende Werte ersetzt mit LOCF und empirische Mittelwertimputation (FAS)

			Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
IPSS (Scorepunkte)	BL	Mittelwert SD	17.44 6.16	17.70 6.02
	Woche 12	Mittelwert SD	10.52 4.96	17.67 6.43
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	-6.92 5.59	-0.02 3.82
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		-7.0	
	95%-Konfidenzintervall		-8.1, -5.9	
	p-Wert		<0.0001	
Effektstärke	Cohen's delta 1.46		1.46	
	95% KI 1.25; 1.71		1.25; 1.71	
IPSS (Score-punkte)	BL	Mittelwert SD	17.44 6.16	17.70 6.02
	Woche 12	Mittelwert SD	10.73 5.07	17.62 6.41
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	-6.70 6.01	-0.07 3.86
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		-6.7	
	95%-Konfidenzintervall		-7.9, -5.6	
	p-Wert		<0.0001	
Effektstärke	Cohen's delta		1.33	
	95% KI		1.12; 1.58	

IPSS – International Prostate Symptom Score, LOCF – Last-observation-carried-forward, n – Stichprobenumfang bzw. Anteil, KI – Konfidenzintervall, CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline, SD- Standardabweichung, LSMEANS – Least Square Mittelwert

In der Per-Protocol (PP)-Analyse zeigte sich eine Verbesserung von 7,31 Scorepunkten bei der Interventionsgruppe im Vergleich zu 0,02 Scorepunkten der Kontrollgruppe. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMeans) zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den CfB lag bei -7,31 Scorepunkten (95%-Konfidenzintervall: -8,4; -6,2 Scorepunkte) (Tabelle 14).

Tabelle 14 IPSS Per Protocol-Population

			Intervention (n=106)	Kontrolle (n=124)
IPSS (Scorepunkte) PP	BL	Mittelwert SD	17.65 6.17	17.65 6.02
	Woche 12	Mittelwert SD	10.34 4.93	17.62 6.43
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	-7.31 5.49	-0.02 3.83
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		-7.31	
	95%-Konfidenzintervall		-8.4,-6.2	
	p-Wert		<0.0001	
Effektstärke	Cohen's delta		1.56	
	95% KI		1.32; 1.79	

IPSS – International Prostate Symptom Score, n – Stichprobenumfang bzw. Anteil, KI – Konfidenzintervall, CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline, PP – Per Protocol, SD- Standardabweichung, LSMEANS – Least Square Mittelwert

Responderanalysen:

Für den IPSS-Summenscore wurde zwei unterschiedliche Responderdefinition verwandt:

1. Responder I: Patienten, die sich um mindestens 3 Scorepunkte verbesserten,
2. Responder II: Patienten, die sich um mindestens 30 % des Ausgangswertes verbesserten (Baseline).

Unter beiden Definitionen lag der Responderanteil für den IPSS in der Interventionsgruppe deutlich (Responder I: +58,5 %; Responderanteil II: +57,9 %) und statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 15).

Tabelle 15 IPSS-Responder I und II – J2R (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Responder I (Patienten, die sich um mindestens 3 Scorepunkte verbesserten)	n (%)	87 (77.7)	24 (19.2)
	Differenz der Raten (Mittlerer Behandlungseffekt) (%)	58.5	
	95-%-KI (%)	48.1; 68.8	
	p-Wert (Fisher)	< 0.0001	
	Odds Ratio	14.65	
	95-%-KI (%)	7.81; 27.48	
Responder II (Verbesserung um mindestens 30 % des Ausgangswertes)	n (%)	72 (64.3)	8 (6.40)
	Differenz der Raten (Mittlerer Behandlungseffekt) (%)	57.9	
	95-%-KI (%)	52.8; 71.9	
	p-Wert (Fisher)	< 0.0001	
	Odds Ratio	26.33	
	95-%-KI (%)	11.67; 59.41	

IPSS – International Prostate Symptom Score, FAS – Full Analysis Set, J2R – Jump-to-reference, n – Stichprobenumfang bzw. Anteil, KI – Konfidenzintervall

Ferner konnte für alle Einzelfragen des IPSS explorativ ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsgruppen zugunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden. Siehe Tabelle 16 IPSS-Einzelitems - J2R (FAS).

Tabelle 16 IPSS-Einzelitems - J2R (FAS)

	Frage			Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
IPSS-Score (Scorepunkte)	1	BL	MW SD	2.38 1.55	2.48 1.41
		Woche 12	MW SD	1.34 1.14	2.39 1.43
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-1.04 1.35	-0.09 0.99
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-1.0/-1.2; -0.7	
	2	BL	MW SD	2.91 1.20	2.88 1.20
		Woche 12	MW SD	1.60 0.97	2.82 1.25
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-1.31 1.17	-0.06 0.90
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-1.2/-1.5; -1.0	
	3	BL	MW SD	1.65 1.64	1.62 1.52
		Woche 12	MW SD	0.80 1.08	1.73 1.59
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-0.85 1.25	0.11 1.06
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-0.9/-1.2; -0.7	
	4	BL	MW SD	2.75 1.53	2.95 1.36
		Woche 12	MW SD	1.87 1.26	2.86 1.39
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-0.88 1.29	-0.09 1.08

	Frage			Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-0.9/-1.1; -0.6	
	5	BL	MW	2.74	2.79
			SD	1.75	1.59
		Woche 12	MW	1.89	2.83
			SD	1.67	1.54
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-0.85	+0.04
			SD	1.22	0.85
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-0.9/-1.2; -0.7	
	6	BL	MW	1.29	1.47
			SD	1.42	1.36
		Woche 12	MW	0.62	1.58
			SD	0.87	1.45
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-0.67	+0.10
			SD	1.09	0.93
		LSMeans/95-%- Konfidenzintervall		-0.8/-1.1; -0.6	
	7	BL	MW	3.71	3.50
			SD	1.38	1.46
		Woche 12	MW	2.52	3.46
			SD	1.64	1,51
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-1.20	-0.04
			SD	1.39	1.11
		LSMeans/95-%-Konfidenzintervall		-1.1/-1.4; -0.8	

J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, IPSS – International Prostate Symptom Score, BL – Baseline, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung

Zusammenfassung der Ergebnisse für die primäre Zielvariable IPSS

Für die primäre Zielvariable IPSS konnte eine statistisch signifikante Veränderung– unter Kontrolle des multiplen α -Niveaus von 5 % -für den CfB von Baseline zur Woche 12 confirmatorisch nachgewiesen werden. Der entsprechende Behandlungseffekt lag außerdem im klinisch relevanten Bereich.

Sekundäre Endpunkte

Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 1/ OAB q-SF-Teil 1

Der Overactive Bladder Questionnaire (OAB) Short Form (SF) Teil 1 besteht aus 6 Fragen mit einer Likert-Skala jeweils mit Ausprägungen von 1 bis 6, so dass dieser Score von 6 bis 36 Scorepunkten reicht. Dieser wird dann auf einen prozentualen Score von 0 – 100 transformiert. Je niedriger der Wert, desto geringer die Symptomlast.

In der mittleren Ausgangslage (Baseline) war der transformierte OAB-q-SF-Teil-1 gut balanciert zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Interventionsgruppe: 49,94 %; Kontrollgruppe: 51,60 %). Nach 12 Wochen konnte der OAB-q-SF-Teil-1 in der Interventionsgruppe um mittlere 19,79 % reduziert werden. In der Kontrollgruppe sank der OAB-q-SF-Teil-1 von Baseline zur Woche 12 um 1,69 %. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMEANS) betrug -18,6 % für den Unterschied zwischen Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bei einem 95%-Konfidenzintervall von -22,2 % bis -15,0 %. Dieser Unterschied war hochsignifikant (ANCOVA: $p < 0,0001$), Cohen's $d=1,19$ (FAS). Auch die Sensitivitätsanalyse mittels des Wilcoxon-Tests führte zu ähnlichen Ergebnissen ($p < 0,0001$) (Tabelle 18).

Tabelle 17 Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 1 – J2R (FAS); nicht-transformierte Werte

		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (nichttransformierte Werte)	Mittelwert	20.98	15.13	21.48	20.97
	SD	5.92	5.83	5.66	5.77
	LSMean	-	-5.85	-	-0.51
	p (ANCOVA)	< 0.0001			

*Tabelle 18 Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 1 – J2R (FAS);
transformierte Werte*

		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (0-100)	Mittelwert	49.94	30.15	51.60	49.91
	SD	19.72	19.35	18.85	19.24
	LSMean	-	31.01	-	49.55
	LSMean-Differenz	-18.6			
	95 % KI	-22.2; -15.0			
	p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Relative Veränderung zu Baseline (%)	-40.58		+0.74	
Effektstärke	Cohen’s delta	1.19			
	95% KI	1.08; 1.30			

OAB – Overactive Bladder Score, SF – Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Abbildung 6 zeigt den mittleren Verlauf des OAB-Teil-1-Prozentscores (95%-Konfidenzintervalle) über die Zeit.

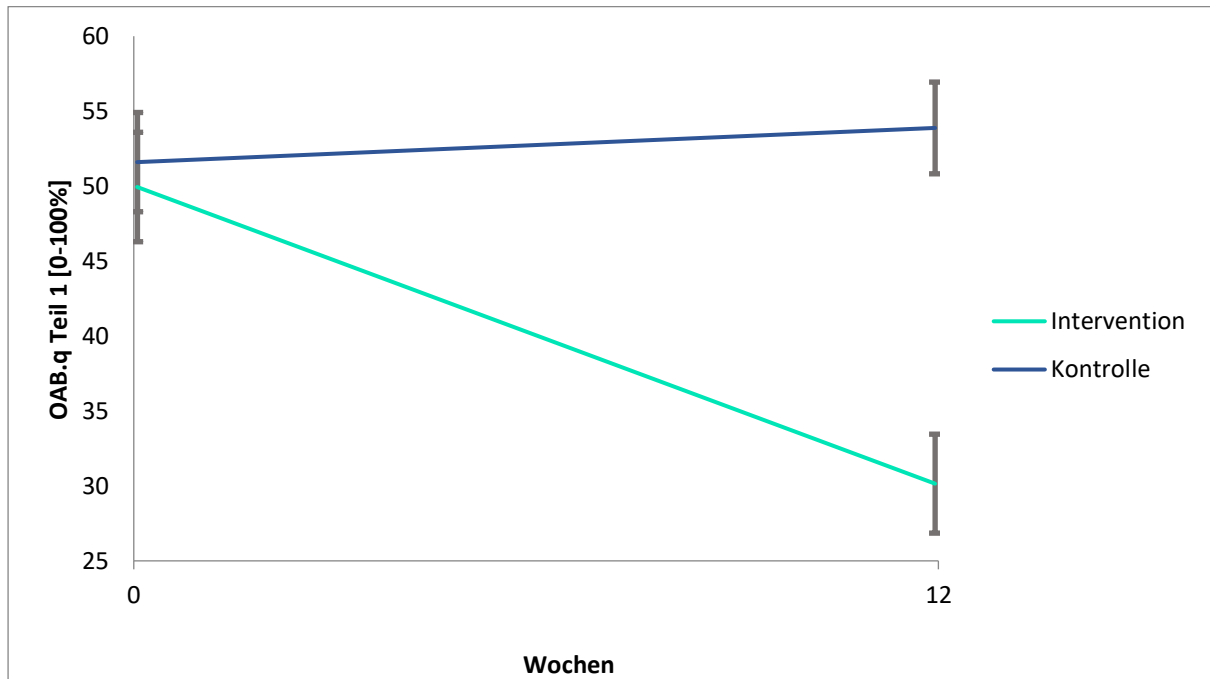


Abbildung 6 OAB-Teil-1-Summenscore (Mittelwert $\pm$ 95%-Konfidenzintervall) (FAS)

Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF- bzw. Mittelwertersetzung von fehlenden Werten für den OAB-q-SF-Teil-1 lieferten ähnliche Ergebnisse wie die entsprechende J2R-Analyse (vgl. Tabelle 19 Vergleich der Ersetzungsmethoden von fehlenden Werten für den OAB-q-SF-Teil-1 (FAS).

Tabelle 19 Vergleich der Ersetzungsmethoden von fehlenden Werten für den OAB-q-SF-Teil-1 (FAS)

OAB-q-SF-Teil-1 (%)	Behandlungseffekt (Interventionsgruppe minus Kontrollgruppe)		
	LSMeans	95%- Konfidenzintervall	p-Wert (ANCOVA)
J2R	-18.6	-22.2; -15.0	< 0.0001
LOCF	-18.7	-22.3; -15.2	< 0.0001
Mittelwertersetzung	-19.0	-22.5; -15.4	< 0.0001

FAS – Full Analysis Set, LS – Least squares, J2R – Jump-to-reference, LOCF – Last-observation-carried-forward, ANCOVA – Analysis-of-covariance

In der PP-Analyse zeigte sich ein LSMeans von -19,8 Scorepunkten bei einem Konfidenzintervall von -23,4; -16,3. Die relative Reduktion des Scorewerts der Interventionsgruppe betrug 43,14% (Tabelle 20).

Tabelle 20 Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 1 – (PP); transformierte Werte

		Intervention (n=106)		Kontrolle (n=124)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1	Mittelwert	49.69	28.65	51.26	49.54
	SD	19.86	18.38	18.55	18.87
	LSMean-Differenz	-19.8			
	95 % KI	-23.4; -16.3			
	p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Relative Veränderung zu Baseline (%)	-43.14		+0.73	
Effektstärke	Cohen's delta	1.02			
	95% KI	0.86; 1.24			

BL- baseline, LS – Least squares, J2R – Jump-to-reference, ANCOVA – Analysis-of-covariance, PP – Per Protocol

Responderanalysen

Für den OAB-q-SF-Teil-1-Summenscore wurden zwei unterschiedliche Responderdefinitionen verwandt:

1. Responder I: Patienten, die sich um mindestens 3,3 % (entsprechend 1 Scorepunkt) Scorepunkte verbesserten,
2. Responder II: Patienten, die sich um mindestens 11,0 % verbesserten (Baseline).

Unter beiden Definitionen lag der Responderanteil für den OAB-q-SF-Teil-1 in der Interventionsgruppe deutlich (Responder I: +51,6 %; Responderanteil II: +54,1 %) und statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21 OAB-q-SF-Teil-1-Responder I und II – J2R (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Responder I (Patienten, die sich um mindestens 3.3 % verbesserten)	n (%)	99 (88.4)	46 (36.8)
	Differenz der Raten (Mittlerer Behandlungseffekt) (%)	51.6	
	95-%-KI (%)	41.3; 61.9	
	p-Wert (Fisher)	< 0.0001	
	Odds Ratio	13.08	
	95-%-KI (%)	6.61; 25.89	
Responder II (Verbesserung um mindestens 11.0 %)	n (%)	92 (82.1)	35 (28.0)
	Differenz der Raten (Mittlerer Behandlungseffekt) (%)	54.1	
	95-%-KI (%)	43.5; 64.7	
	p-Wert (Fisher)	< 0.0001	
	Odds Ratio	11.83	
	95-%-KI (%)	6.35; 22.02	

IPSS – International Prostate Symptom Score, FAS – Full Analysis Set, J2R – Jump-to-reference, n – Stichprobenumfang bzw. Anteil, KI – Konfidenzintervall

Die Analyse der entsprechenden Einzelitems findet sich im [Appendix](#). In allen sechs Einzelitems waren tendenzielle mittlere Vorteile der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu konstatieren. In allen Fällen lag ferner das entsprechende 95-%-Konfidenzintervall vollständig links der Null und somit waren die jeweiligen Behandlungsgruppenunterschiede auch (im explorativen Sinne) statistisch signifikant.

Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 2/ OAB q-SF-Teil 2- health-related quality of life (HRQL)

Der Overactive Bladder Questionnaire (OAB) Short Form (SF) Teil 2 ist ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 13 Fragen mit einer Likert-Skala von 1 bis 6, so dass es eine Spannweite von 13 bis 78 Scorepunkten gibt. Die Punktzahl wird umgewandelt und in Prozente angegeben, sodass eine Verbesserung der Lebensqualität zu einem höheren Score führt.

In der mittleren Ausgangslage (Baseline) war der OAB-q-SF-Teil-2 gut balanciert zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Interventionsgruppe: 61,26 Prozentpunkte; Kontrollgruppe: 59,00 Prozentpunkte). Nach 12 Wochen konnte der OAB-q-SF-Teil-2 in der Interventionsgruppe um mittlere relative 44,14 % verbessert werden. In der Kontrollgruppe jedoch verbesserte sich der OAB-q-SF-Teil-2 von Baseline zur Woche 12 nur um 4,14 %. Der mittlere absolute Behandlungseffekt (LSMEANS) betrug 17,2 Prozentpunkte für den Unterschied zwischen Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bei einem 95%-Konfidenzintervall von 14,2 bis 20,1 Prozentpunkten. Dieser Unterschied war hochsignifikant (ANCOVA: $p < 0,0001$). Auch die Sensitivitätsanalyse für diese Variable mittels des Wilcoxon-Tests führte zu ähnlichen Ergebnissen ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Cohen's d für den OAB-q-SF-Teil-2-Änderung von Baseline zu Woche 12 betrug 1,28 (FAS).

Tabelle 22 *Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 2 in untransformierten Scorepunkten – J2R (FAS)*

		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-2 (nichttransformierte Scorepunkte)	Mittelwert	38.18	26.48	39.65	38.70
	SD	12.06	10.07	11.13	11.35
	LSMean	-	27.06	-	38.24
	LSMean- Differenz	-11.2			
	95 % KI	-13.2; -9.3			
	p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Relative Veränderung zu Baseline (%)	-28.72		-1.4	
Effektstärke	Cohen’s delta	1.28			
	95% KI	1.09; 1.47			

OAB – Overactive Bladder Score, SF – Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Tabelle 23 *Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 2 J2R (FAS); transformierte Werte*

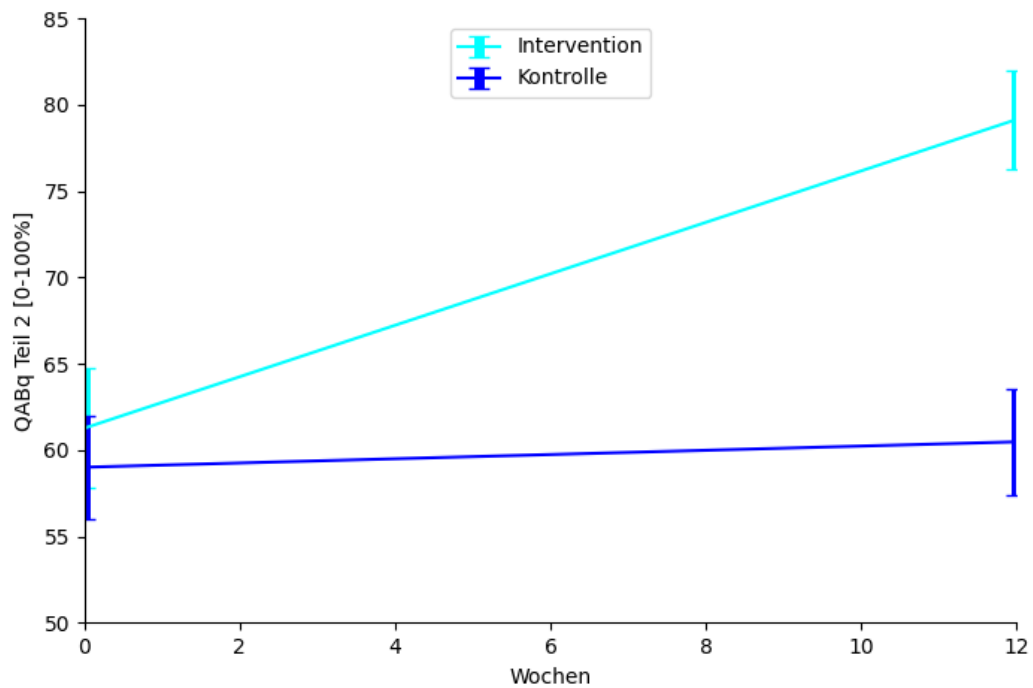
		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12

OAB-q-SF-Teil-2 (0-100)	Mittelwert	61.26	79.14	59.00	60.47
	SD	18.55	15.44	17.12	17.47
	LSMean	-	78.37	-	61.17
	LSMean-Differenz	17.2			
	95 % KI	14.2; 20.1			
	p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Relative Veränderung zu Baseline (%)	44.14	4.14		
	SD	76.19	22.13		
Effektstärke	Cohen's delta	1.28			
	95% KI	1.09; 1.47			

OAB – Overactive Bladder Score, SF – Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Abbildung 7 zeigt den mittleren Verlauf des OAB-Teil-2-Summenscores und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle über die Zeit.

Abbildung 7 OAB-Teil-2-Prozentscore (Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall) (FAS)



Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF- bzw. Mittelwertersetzung von fehlenden Werten für den OAB-q-SF-Teil-2 lieferten ähnliche Ergebnisse wie die entsprechende J2R-Analyse und sind in Tabelle 24 als untransformierten Scores dargestellt.

Tabelle 24 Vergleich der Ersetzungsmethoden von fehlenden Werten für den OAB-q-SF-Teil-2 (FAS)

OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	Behandlungseffekt (Interventionsgruppe minus Kontrollgruppe)		
	LSMeans	95%- Konfidenzintervall	p-Wert (ANCOVA)
J2R	-11.2	-13.2; -9.3	< 0.0001
LOCF	-11.2	-13.1; -9.3	< 0.0001
Mittelwertersetzung	-11.5	-13.4; -9.6	< 0.0001

FAS – Full Analysis Set, LS – Least squares, J2R – Jump-to-reference, LOCF – Last-observation-carried-forward, ANCOVA – Analysis-of-covariance

In der nächsten Tabelle ist eine Responderanalyse mit Patienten, die sich im OAB-q-SF-Teil-2 um 15 % der Skalenpannweite verbesserten zu sehen.

Tabelle 25 OAB-SF-Teil-2-Responder I – J2R (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Responder I (Patienten, die sich um mindestens 15 % der Skala verbesserten (entspricht 9.8 Score-punkten))	n (%)	50 (44.6)	14 (11.2)
	Mittlerer Behandlungseffekt (%)	31.7	
	95%-KI (%)	22.7; 44.2	
	p-Wert (Fisher)	< 0.0001	

OAB – Overactive Bladder Score, SF – Short Form, FAS – Full Analysis Set, J2R – Jump-to-reference, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, KI – Konfidenzintervall

Die Analysen des Per-Protocol-Sets zeigte ähnliche Werte mit einem LSMeans von -11,8 Scorepunkten und einer relativen Risikoreduktion von -30,19 % (siehe

Tabelle 26).

Tabelle 26 Overactive Bladder Questionnaire Short Form Teil 2 – (PP)

		Intervention (n=106)		Kontrolle (n=124)	
		BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	Mittelwert	38.12	25.81	39.51	38.56
	SD	11.88	9.29	11.06	11.29
	LSMean-Differenz	-11.8			
	95 % KI	-13.8; -9.9			
	p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Relative Veränderung zu Baseline (%)	-30.19		-1.39	
Effektstärke	Cohen’s delta	1.04			
	95% KI	0.91; 1.27			

BL- baseline, LS – Least squares, J2R – Jump-to-reference, ANCOVA – Analysis-of-covariance, PP – Per Protocol

Zusammenfassung der Ergebnisse für die konfirmatorisch getesteten sekundären Zielvariablen OAB-q-SF Teil 1 und Teil 2

Für die beiden sekundären Zielvariablen des Overactive Bladder Questionnaires Teil 1 und Teil 2, also sowohl des Symptom- als auch des Lebensqualitätscores, konnten statistisch signifikante Veränderungen– unter Kontrolle des multiplen α -Niveaus von 5 % -für den CfB von Baseline zur Woche 12 konfirmatorisch nachgewiesen werden. Der entsprechende Behandlungseffekt lag ferner deutlich über dem klinisch relevanten Bereich.

Weitere deskriptiv ausgewertete Endpunkte

Veränderung der Miktionsfrequenz am Tag

Die durchschnittliche Miktionsfrequenz am Tag wurde in der Interventionsgruppe in einem Miktionstagebuch in der App bestimmt. Dazu wurden die durchschnittlichen Werte der ersten Woche (Baseline) mit den Werten der 12. Woche (Erhebungszeitraumende) verglichen. Es gab Patienten mit fehlenden Werten an Baseline und/oder Woche 12. Eine Ersetzung fehlender Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) erfolgte für diese Variable nur für Patienten mit einem entsprechenden Baseline-Wert und einem fehlenden Wert in Woche 12.

Die nächste Tabelle zeigt die Miktionsfrequenz am Tag. Im Mittel konnte die Miktionsfrequenz um rund eine Miktion im Studienverlauf in der Interventionsgruppe reduziert werden (LOCF). Bei den Patienten mit vollständigen Angaben zur Miktionsfrequenz fiel die Miktionsfrequenzreduzierung mit 1.33 noch leicht höher aus.

Tabelle 27 Miktionsfrequenz am Tag (FAS)

			Intervention	
			LOCF	Ohne Ersetzung fehlender Werte an Woche 12
Miktionsfrequenz am Tag	Baseline	n	95	95
		Mittelwert	7.30	7.30
		SD	2.85	2.85
	Woche 12	n	98	72
		Mittelwert	6.35	6.39
		SD	2.68	2.93
	Änderung Baseline zu Woche 12	n	95	69
		Mittelwert	-0.97	-1.33
		SD	2.14	2.42

FAS – Full Analysis Set, LOCF – Last-observation- carried-forward, SD – Standardabweichung

Veränderung der Miktionsfrequenz in der Nacht

Die Miktionsfrequenz in der Nacht wurde anhand der Werte im Miktionstagebuch in der Interventionsgruppe bestimmt. Verglichen wurden die durchschnittlichen Werte von Baseline

zu Woche 12. Auch hier gab es Patienten mit fehlenden Werten an Baseline und/oder Woche 12. Eine Ersetzung fehlender Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) erfolgte für diese Variable nur für Patienten mit einem entsprechenden Baseline-Wert und einem fehlenden Wert in Woche 12.

Im Mittel konnte die Miktionsfrequenz um 0,11 im Studienverlauf in der Interventionsgruppe reduziert werden (LOCF). Bei den Patienten mit vollständigen Angaben zur Miktionsfrequenz fiel die Miktionsfrequenzreduzierung mit 0,18 noch leicht höher aus (Tabelle 28).

Tabelle 28 Miktionsfrequenz in der Nacht (FAS)

			Intervention	
			LOCF	Ohne Ersetzung fehlender Werte an Woche 12
Miktionsfrequenz in der Nacht	Baseline	n	85	85
		Mittelwert	1.43	1.43
		SD	0.79	0.79
	Woche 12	n	90	55
		Mittelwert	1.32	1.36
		SD	0.90	0.95
	Änderung Baseline zu Woche 12	n	85	50
		Mittelwert	-0.11	-0.18
		SD	0.66	0.85

FAS – Full Analysis Set, LOCF – Last-observation- carried-forward, SD – Standardabweichung

Veränderung der Dranginkontinenz Episode

Auch die Erhebung der Dranginkontinenz-Episoden wurde in der Interventionsgruppe mittels Miktionstagebuch bestimmt. Es gab Patienten mit fehlenden Werten an Baseline und/oder Woche 12. Eine Ersetzung fehlender Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) erfolgte für diese Variable für Patienten mit einem entsprechenden Baseline-Wert und einem fehlenden Wert in Woche 12.

Die nächste Tabelle zeigt die Dranginkontinenz-Episoden. Es zeigte sich keine wesentliche Änderung der Dranginkontinenz-Episoden.

Tabelle 29 Dranginkontinenz-Episode (FAS)

			Intervention	
			LOCF	Ohne Ersetzung fehlender Werte an Woche 12
Dranginkontinenz-Episode	Baseline	n	95	95
		Mittelwert	1.11	1.11
		SD	1.92	1.92
	Woche 12	n	98	72
		Mittelwert	1.14	0.97
		SD	2.55	2.79
	Änderung Baseline zu Woche 12	n	95	69
		Mittelwert	+0.05	-0.08
		SD	1.70	1.99

FAS – Full Analysis Set, LOCF – Last-observation- carried-forward, SD – Standardabweichung

Veränderung des imperativen Harndrangs

Auch der imperative Harndrang wurde mittels Miktionstagebuch erhoben. Es gab Patienten mit fehlenden Werten an Baseline und/oder Woche 12. Eine Ersetzung fehlender Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) erfolgte für diese Variable für Patienten mit einem entsprechenden Baseline-Wert und einem fehlenden Wert in Woche 12.

Die nächste Tabelle zeigt die Anzahl der Episoden des imperativen Harndrangs. Im Mittel wurde die mittlere Frequenz des imperativen Harndrangs um 1,16 reduziert (LOCF).

Tabelle 30 Imperativer Harndrang (FAS)

			Intervention	
			LOCF	Ohne Ersetzung fehlender Werte an Woche 12
Imperativer Harndrang	Baseline	n	95	95
		Mittelwert	7.87	7.87
		SD	3.06	3.06
	Woche 12	n	98	72
		Mittelwert	6.74	6.74
		SD	3.01	3.24
	Änderung Baseline zu Woche 12	n	95	69
		Mittelwert	-1.16	-1.59
		SD	2.41	2.70

FAS – Full Analysis Set, LOCF – Last-observation- carried-forward, SD – Standardabweichung

Veränderung der funktionellen Blasenkapazität

Die funktionelle Blasenkapazität wurde anhand der maximalen Miktionsangaben in ml (Woche 12 zu Baseline) im Miktionstagebuch bestimmt. Es gab Patienten mit fehlenden Werten an Baseline und/oder Woche 12. Eine Ersetzung fehlender Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) erfolgte für diese Variable nur für Patienten mit einem entsprechenden Baseline-Wert und einem fehlenden Wert in Woche 12.

Die nächste Tabelle zeigt Daten zur funktionellen Blasenkapazität.

Tabelle 31 Funktionelle Blasenkapazität (FAS)

			Intervention	
			LOCF	Ohne Ersetzung fehlender Werte an Woche 12
Funktionelle Blasenkapazität [mL]	Baseline	n	95	95
		Mittelwert	344.89	344.89
		SD	115.29	115.29
	Woche 12	n	98	72
		Mittelwert	335.86	327.77
		SD	103.42	96.67
	Änderung Baseline zu Woche 12	n	95	69
		Mittelwert	-8.74	-12.03
		SD	82.88	97.23

FAS – Full Analysis Set, LOCF – Last-observation- carried-forward, SD – Standardabweichung

IPSS-Frage 8

Die Frage „Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern?“ beantworteten bei der Baselineerhebung 71,4 % der Interventionspatienten und 70,4 % der Kontrollgruppenpatienten mit überwiegend unzufrieden oder schlechter. Dieser Anteil reduzierte sich bei der Interventionsgruppe um 46,0 % auf 25,4 %, wohingegen es in der Kontrollgruppe sogar zu einer Zunahme auf 73,6 % kam. Der Anteil derer, die mit „ausgezeichnet“, „zufrieden“ oder „überwiegend zufrieden“ antworteten, erhöhte sich in der Interventionsgruppe von 13,34 % (BL) auf 55,7 % (Woche 12), in der Kontrollgruppe kam im gleichen Zeitpunkt zu einer Abnahme KG (BL: 15,2 %; Woche 12: 12,1 %). Die Daten sind Tabelle 32 zu entnehmen.

Tabelle 32 IPSS Frage 8 (FAS) Lebensqualität

		Intervention		Kontrolle	
		BL (n=112)	Woche 12 (n=106)	BL (n=125)	Woche 12 (n=124)
0 – Ausgezeichnet	n (%)	3 (2.68)	7 (6.6)	9 (7.2)	3 (2.4)
1 – Zufrieden		8 (7.14)	27 (25.5)	7 (5.6)	6 (4.8)
2 – Überwiegend zufrieden		4 (3.57)	25 (23.9)	3 (2.4)	6 (4.8)
3 - Gemischt		17 (15.18)	20 (18.9)	18 (14.4)	18 (14.5)
4 – Überwiegend unzufrieden		39 (34.82)	19 (17.9)	42 (33.6)	36 (29.3)
5 – Unglücklich		29 (25.89)	5 (4.7)	29 (23.2)	35 (28.2)
6 – Sehr schlecht		12 (10.71)	3 (2.8)	17 (13.6)	20 (16.1)

FAS – Full Analysis set, BL-Baseline

Verringerung des Anteils von Patienten mit Therapieversagen

Als Therapieversager wurden diejenigen Patienten definiert, die

- 1) entweder eine IPSS-Summenscore-Zunahme von mindestens drei Punkten aufwiesen, oder
- 2) eine OAB-q-SF-Teil-1-Zunahme von mindestens 3,3 % zeigten.

In der Interventionsgruppe kam es nach oben genannter Definition bei 4 Patienten zu einem Therapieversagen (3,6%), wohingegen 51 (40,8%) der Kontrollgruppenpatienten eine Verschlechterung in dem Bereich angaben, die als Therapieversagen gewertet werden musste.

Tabelle 33 Patienten mit Therapieversagen (FAS)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Therapieversager (IPSS-Zunahme ≥ 3 Scorepunkte oder OAB-q-SF-Teil-1- Zunahme ≥ 3.3 %)	n (%)	4 (3.6)	51 (40.8)
	Differenz der Raten (Mittlerer Behandlungseffekt) (%)	-37.2	
	95-%-KI (%)	-46.5; -28.0	
	p-Wert (Fisher's exact test)	< 0. 0001	
	Odds Ratio	0.05	
	95-%-KI (%)	0.02; 0.16	

FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang oder absoluter Anteil, KI – Konfidenzintervall

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Die Gesamtverbesserung nach Behandlung mit der App wurde mit der PGI-C Frage "Wie hat sich der Zustand bezüglich des Wasserlassens über die letzten 12 Wochen verändert?" (28) erhoben. 92,45 % der Interventionspatienten gaben eine Verbesserung an, lediglich 0,94 % sagten ihr Zustand sei ein wenig schlechter (Tabelle 35).

Tabelle 34 Patient Global Impression of Change (PGIC) Einzelbewertung(FAS)

		Intervention (n=106)
(1) sehr viel besser	n (%)	8 (7.55)
(2) viel besser		44 (41.51)
(3) ein wenig besser		46 (43.4)
(4) keine Änderung		7 (6.6)
(5) ein wenig schlechter		1 (0.94)
(6) viel schlechter		0 (0)
(7) sehr viel schlechter		0 (0)

n – Stichprobenumfang

Tabelle 35 Patient Global Impression of Change (PGIC) Bewertung (FAS)

		Intervention (n=106)
Verbessert	n (%)	92.45
Keine Änderung		6.60
Verschlechtert		0.94

n – Stichprobenumfang

Patientenadhärenz

Im Rahmen einer Beurteilung der Therapieadhärenz befragten wir die Patienten nach der Häufigkeit der App-Nutzung. Insgesamt 89,62 % der Patienten der Interventionsgruppe gaben in der Befragung nach dem Erhebungszeitraum an, dass sie die App wöchentlich oder mehrfach wöchentlich genutzt haben (vgl. Tabelle 36).

Tabelle 36 Nutzung der App

		Intervention (n=106)
Mehrfach wöchentlich	n (%)	89 (83.96)

Wöchentlich		6 (5.66)
Mit längeren Pausen als 1 Woche		5 (4.71)
Mit längeren Pausen über zwischen 2-6 Wochen		3 (2.83)
Mit längeren Pausen über 6 Wochen		3 (2.83)

n – Stichprobenumfang

Weiterempfehlung der App

Die Frage „Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie die App weiterempfehlen?“, die anhand einer Skala von 1 (Sehr unwahrscheinlich) bis 10 (Sehr wahrscheinlich) antworteten 81,13 % mit einer 8 oder höheren Werten (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37 Weiterempfehlungsgrad (FAS)

		Intervention (n=104)
1	n (%)	1 (0.94)
2		0
3		0
4		0
5		6
6		0
7		11 (10.38)
8		24 (22.64)
9		23 (21.7)
10		39 (36.79)

n – Stichprobenumfang

Neu begonnene Therapien während des Beobachtungszeitraums

Die folgende Tabelle gibt die Anzahl der Patienten an, welche während des Beobachtungszeitraums medikamentöse oder andere Therapien begannen.

Tabelle 38 Neu begonnene Therapien während des Beobachtungszeitraums

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Medikamente	n (%)	4 (3.57)	6 (4.80)
Operative Therapien		0 (0.00)	0 (0.00)
Katheterisierung		0 (0.00)	1 (0.80)
Andere Therapien		2 (1.7%)	0 (0.00)

n – Stichprobenumfang

2) Zusammenfassung aller Unerwünschten Ereignisse und Unerwünschten Wirkungen des Produkts

Insgesamt 20 Unerwünschte Ereignisse (UE; engl.: Adverse Events) wurden in der Studie beobachtet. In der Interventionsgruppe gab es etwas häufiger UE als in der Kontrollgruppe (Interventionsgruppe: n=14, Kontrollgruppe: n=6). 12 Patienten (10,7 %) hatten mindestens ein UE in der Interventionsgruppe verglichen mit 5 Patienten (4,0 %) in der Kontrollgruppe. Dabei wurden die UE einzeln gezählt, auch wenn sie einem Patienten zu einem Zeitraum zuordnen sind.

Ferner gab es 5 Patienten (4,46 %) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE; engl. Serious Adverse Events) in der Interventionsgruppe und 1 Patienten (0,8 %) mit SUE in der Kontrollgruppe.

Keines der unerwünschten Ereignisse (UE) ist auf Wirkung des Produktes zurückzuführen.

Tabelle 39 Übersicht Unerwünschte Ereignisse (SAF)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Mindestens ein UE	n (%)	12 (10.7 %)	5 (4.0)
Anzahl UE	n	14	9
SUE	n (%)	5(4.46%)	1(0.8%)

SAF – Safety Set, n – Stichprobenumfang oder Anzahl, UE – Unerwünschtes Ereignis, SUE – Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Am häufigsten waren Magen-Darm-Infekte (Interventionsgruppe: n=3, Kontrollgruppe: n=0) und psychische Erkrankungen (Interventionsgruppe: n=2, Kontrollgruppe: n=0). Alle anderen UE traten nur in Einzelfällen auf.

Tabelle 40 Unerwünschte Ereignisse (UE)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Magen-Darm-Infekt	n (%)	3 (2.7)	-
Psychische Erkrankung		2 (1.8)	-
Atemnot		-	1 (0.8)
Blasenentzündung		1 (0.9)	-
COVID-Infektion		-	1 (0.8)
Desensibilisierung		1 (0.9)	-
Hexenschuss		1 (0.9)	-
Hohes Fieber		-	1 (0.8)
Hypertonie		-	1 (0.8)
Influenza		1 (0.9)	-
Katarakt-Operation		1 (0.9)	-
Ischiasnerv eingeklemmt		1 (0.9)	-
Lungenödem		-	1 (0.8)
Operation		-	1 (0.8)
Rippenprellung		1 (0.9)	-
Schmerzen im Brustbereich		-	1 (0.8)
Schnittverletzung Wade/Hand		1 (0.9)	1 (0.8)
Schwindel		-	1 (0.8)
Windpocken		1 (0.9)	-

SAF – Safety Set, n – Stichprobenumfang oder Anzahl, Mehrfachnennungen pro Patient möglich

Die nächste Tabelle gibt Auskunft über die SUE in beiden Behandlungsgruppen. Dabei sind keine Produkt-bezogenen-SUE aufgetreten.

Tabelle 41 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) (SAF)

		Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
Apoplex	n (%)	1 (0.9)	-
COVID-Infektion		-	1 (0.8)
Durchfall		1 (0.9)	-
Finger gebrochen		1 (0.9)	-
Motorradunfall		1 (0.9)	-
Netzhautablösung		1 (0.9)	-

SAF – Safety Set, n – Stichprobenumfang oder Anzahl, Mehrfachnennungen pro Patient möglich

3) Auflistung aller beobachteten Produktmängel

Es wurden keine Produktmängel beobachtet.

4) Untergruppenanalysen für spezielle Populationen

Subgruppenanalyse nach ICD-Code

Einschlusskriterium dieser Studie war das Vorliegen der Diagnose N40 oder N32.8 nach ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification).

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des primären Endpunktes IPSS nach Aufschlüsselung nach ICD-10-Code.

Tabelle 42 IPSS-Subgruppenanalyse nach ICD Codes N32.8 und N40 sowie deren Kombination – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	ICD Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	17.97	10.34	17.76	17.55
		SD	7.07	4.78	5.35	5.77
		LSMean-Differenz	-7.3			
		95 % KI	-9.2; -5.5			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
	ICD-Code N40	n	54	54	56	56
		Mittelwert	16.48	10.54	16.77	17.09
		SD	5.52	5.22	6.09	6.83
		LSMean-Differenz	-6.4			
		95 % KI	-8.0; -4.7			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
	ICD-Codes N32.8/N40	n	26	26	27	27
		Mittelwert	18.77	11.15	19.52	19.07
		SD	6.12	4.91	6.62	6.59
		LSMean-Differenz	-7.4			
		95 % KI	-9.8; -5,1			
		p (ANCOVA)	<0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance, ICD – International Classification of disease

Da bei einer kombinierten Diagnoseeingabe davon ausgegangen werden kann, dass die ursächliche Komponente das BPS (N40) ist, wurde in der nächstfolgenden Tabelle bei einer Doppeldiagnose die N40 zugeordnet.

Tabelle 43 IPSS-Subgruppenanalyse nach ICD Codes N32.8 und N40 – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	ICD Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	17.97	10.34	17.76	17.55
		SD	7.07	4.78	5.35	5.77
		LSMean-Differenz	-7.3			
		95 % KI	-9.2; -5.5			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
	ICD-Code N40	n	80	80	83	83
		Mittelwert	17.23	10.74	17.66	17.73
		SD	5.78	5.10	6.36	6.78
		LSMean-Differenz	-6.7			
		95 % KI	-8.1; -5.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance, ICD – International Classification of disease

Unabhängig von der ICD-Diagnose zeigt sich eine signifikante Verbesserung des IPSS-Scores der Interventionsgruppe ($p < 0,0001$), bei denen das Konfidenzintervall deutlich über dem klinisch relevanten Bereich liegt.

Patienten mit einer OAB-Diagnose (N32.8) schneiden etwas besser ab, als Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom (N40) (LSMean -7,3 vs -6,7) (Tabelle 43).

Auch die Untergruppenanalysen zum OAB-q-SF Teil 1 und Teil 2 lieferten signifikante Effekte für die Interventionsgruppe, unabhängig von der ICD-10-Diagnose (siehe Tabelle 44 ff.). Äquivalent zu den Ergebnissen des IPSS schnitten Patienten mit der Diagnose N32.8 etwas besser ab, als Patienten der Diagnose N40.

Tabelle 44 OAB-q-SF-Teil-1 - Subgruppenanalyse nach ICD-Codes N32.8, N40 und deren Kombination – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (%)	ICD-Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	52.40	31.22	55.95	54.21
		SD	23.04	21.05	18.82	21.17
		LSMean-Differenz	-20.2			
		95 % KI	-26.5; -13.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Code N40	n	54	54	56	56
		Mittelwert	48.02	30.52	46.13	44.70
		SD	17.25	19.24	16.10	17.57
		LSMean-Differenz	-15.5			
		95 % KI	-20.9; -10.2			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Codes N32.8/N40	n	26	26	27	27
		Mittelwert	50.90	29.32	56.17	54.03
		SD	20.52	18.45	21.72	17.30
		LSMean-Differenz	-22.1			
		95 % KI	-30.3; -14.0			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-q-SF-Teil-1 – Overactive Bladder-Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance, ICD – International Classification of Diseases

Die folgende Tabelle zeigt die Subsummation der kombinierten Diagnosen unter der Diagnose N40.

Tabelle 45 OAB-q-SF-Teil-1 - Subgruppenanalyse nach ICD-Codes N32.8, N40 – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (%)	ICD-Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	52.40	31.22	55.95	54.21
		SD	23.04	21.05	18.82	21.17
		LSMean-Differenz	-20.2			
		95 % KI	-26.5; -13.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Code N40	n	80	80	83	83
		Mittelwert	48.96	30.13	49.40	47.74
		SD	18.29	18.88	18.60	17.92
		LSMean-Differenz	-17.3			
		95 % KI	-21.8; -12.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-q-SF-Teil-1 – Overactive Bladder-Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance, ICD – International Classification of Diseases

Tabelle 46 OAB-q-SF-Teil-2 - Subgruppenanalyse nach ICD-Codes N32.8 und N40 sowie deren Kombination – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil- 2 (Scorepunkte)	ICD-Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	38.18	26.48	39.65	38.70
		SD	12.06	10.07	11.13	11.35
		LSMean-Differenz	-11.2			
		95 % KI	-13.2; -9.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Code N40	n	54	54	56	56
		Mittelwert	36.61	26.64	37.32	36.79
		SD	11.74	10.66	10.60	11.14
		LSMean-Differenz	-9.6			
		95 % KI	-12.5; -6.8			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Codes N32.8/N40	n	26	26	27	27
		Mittelwert	39.96	26.62	41.15	40.63
		SD	13.20	9.44	12.00	10.61
		LSMean-Differenz	-13.4			
		95 % KI	-17.4; - 9.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-SF – Overactive Bladder Short Form, J2R - Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Die folgende Tabelle zeigt die Subsummation der kombinierten Diagnosen unter der Diagnose N40.

Tabelle 47 OAB-q-SF-Teil-2 - Subgruppenanalyse nach ICD-Codes N32.8 und N40 – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	ICD-Code N32.8	n	32	32	42	42
		Mittelwert	38.18	26.48	39.65	38.70
		SD	12.06	10.07	11.13	11.35
		LSMean-Differenz	-11.2			
		95 % KI	-13.2; -9.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	ICD-Code N40	n	80	80	83	83
		Mittelwert	37.70	26.63	38.57	38.04
		SD	12.25	10.22	11.15	11.05
		LSMean-Differenz	-10.8			
		95 % KI	-13.1; -8.5			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-SF – Overactive Bladder Short Form, J2R - Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Subgruppenanalyse nach Studienzentrum

Das Studienzentrum der Uniklinik Freiburg schloss insgesamt 61 Patienten (25.7 %) ein (Interventionsgruppe; n=30, Kontrollgruppe n=31) ein. Das Studienzentrum der Uniklinik Halle bezog einen größeren Anteil von 176 Patienten (74,3 %) ein (Interventionsgruppe: n=82, Kontrollgruppe: n=94). Die folgende Tabelle zeigt die Subgruppenanalyse des IPSS-Summscores nach Zentren. In beiden Zentren gab es ähnliche mittlere Behandlungseffekte (LSMeans) zu Gunsten der Interventionsgruppe.

Tabelle 48 IPSS-Subgruppenanalyse nach Zentren – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	Zentrum Freiburg	n	30	30	31	31
		Mittelwert	18.03	11.07	18.00	16.98
		SD	6.37	4.93	6.19	5.99
		LSMean-Differenz	-7.6			
		95 % KI	-9.8; -5.5			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
	Zentrum Halle	n	82	82	94	94
		Mittelwert	17.22	10.46	17.60	17.34
		SD	6.10	5.04	5.99	6.57
		LSMean-Differenz	-6.6			
		95 % KI	-7.9; -5.3			
		p (ANCOVA)	<0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance, ICD – International Classification of disease

Auch bezüglich des OAB-q Teil 1 und Teil 2 zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Zentren: OAB-q-SF-Teil-1 (%) -17,3 vs. -18,7, OAB-q-SF-Teil-2 -11,2 vs. -11,2 (Scorepunkte).

Tabelle 49 OAB-q-SF-Teil-1 - Subgruppenanalyse nach Zentren – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF- Teil-1 (%)	Zentrum Freiburg	n	30	30	31	31
		Mittelwert	48.56	31.44	52.26	51.51
		SD	18.77	17.50	19.18	20.05
		LSMean- Differenz	-17.3			
		95 % KI	-23.8; -10.8			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Zentrum Halle	n	82	82	94	94
		Mittelwert	50.45	30.07	51.38	49.39
		SD	20.14	20.19	18.85	19.04
		LSMean- Differenz	-18.7			
		95 % KI	-23.0; -14.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-SF – Overactive Bladder Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Tabelle 50 OAB-q-SF-Teil-2 - Subgruppenanalyse nach Zentren – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	Zentrum Freiburg	n	30	30	31	31
		Mittelwert	36.27	26.93	41.00	41.29
		SD	11.26	10.34	10.60	9.68
		LSMean-Differenz	-11.2			
		95 % KI	-14.8; -7.6			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Zentrum Halle	n	82	82	94	94
		Mittelwert	38.88	26.42	39.20	37.84
		SD	12.33	9.98	11.32	11.78
		LSMean-Differenz	-11.2			
		95 % KI	-13.5; -8.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB-SF – Overactive Bladder Short Form, J2R - Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Subgruppenanalyse nach Schweregrad

Die folgende Tabelle zeigt die explorative Subgruppenanalyse des IPSS-Summenscores nach milder (0-7 Scorepunkte), moderater (8-19 Scorepunkte) und schwerer IPSS-Ausgangslage (20-35 Scorepunkte). In allen drei Subgruppen führte die Interventionsgruppe besseren Ergebnissen als die Kontrollgruppe, wobei bei mildem und schweren Schweregrad zu einer deutlicheren Besserung in der Interventionsgruppe kam. In die Kategorie „milde Symptomatik“ fielen nur wenige Patienten, so dass diese Werte nicht aussagekräftig sind (vgl. Tabelle 51).

Tabelle 51 IPSS-Subgruppenanalyse nach Ausgangslagenschweregrad – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	BL: Milde Symptomatik (0-7 Scorepunkte)	n	6	6	4	4
		Mittelwert	6.50	3.17	4.75	9.75
		SD	0.55	1.94	2.06	4.43
		LSMean-Differenz	-10.1			
	BL: Moderate Symptomatik (8-19 Scorepunkte)	95 % KI	-13.4; -6.8			
		p (ANCOVA)	0.0002			
		n	68	68	71	71
		Mittelwert	14.54	9.85	14.10	14.17
		SD	3.09	3.79	2.87	4.40
		LSMean-Differenz	-4.6			
	BL: Schwere Symptomatik (20-35 Scorepunkten)	95 % KI	-5.8; -3.4			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
		n	38	38	50	50
		Mittelwert	24.34	12.87	23.84	23.28
		SD	3.54	5.68	2.95	4.56
		LSMean-Differenz	-10.7			
		95 % KI	-12.7; -8.6			
		p (ANCOVA)	<0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set,
BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square
Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Tabelle 52 IPSS: Einteilung nach Schweregrad BL zu Woche 12 (FAS)

Symptomatik		mild	moderat	schwer
Intervention	BL	6 (5%)	68 (61%)	38 (34%)
	Woche 12	34 (32%)	66 (62%)	6 (6%)
Kontrolle	BL	4 (3%)	71 (57%)	50 (40%)
	Woche 12	5 (4%)	67 (54%)	52 (42%)

IPSS – International Prostate Symptom Score, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline,

Tabelle 52 zeigt die Verteilung der Patienten nach Schweregrad. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen hatten bei Programmbeginn eine schwere oder moderate Symptomatik. 6 Patienten der IG und 4 Patienten der KG hatten bei Baseline eine milde Symptomatik. In der Interventionsgruppe hatten von den anfänglichen 34% noch 6% in der Post-Befragung eine schwerwiegende Symptomatik, im gleichen Zeitraum nahm der Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe mit schwerwiegenden Symptomen um 2% auf 42% zu.

Auch die kombinierte Betrachtung mit dem OAB-q-SF unterstützt die Aussage, dass sich Patienten mit schwerer Symptomatik deutlicher verbessern, wobei es in allen drei Subgruppen zu besseren Ergebnissen im Vergleich zur Kontrollgruppe kam. Hierbei ist zu beachten, dass die Subgruppe mit milder IPSS-Ausgangslage nur wenige Patienten aufwies und es zu Baseline große Unterschiede im OAB-q-SF-Teil-1-Score zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab (dargestellt in Tabelle 53).

Tabelle 53 OAB-q-SF-Teil-1 - Subgruppenanalyse nach IPSS-Ausgangslagenschweregrad – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (%)	BL: Milde IPSS-Symptomatik (0-7 Scorepunkte)	n	6	6	4	4
		Mittelwert	20.56	8.33	53.33	49.17
		SD	5.74	4.59	19.63	15.24
		LSMean-Differenz	-17.5			
		95 % KI	-29.1; -6.0			
		p (ANCOVA)	0.0088			
	BL: Moderate IPSS-Symptomatik (8-19 Scorepunkte)	n	68	68	71	71
		Mittelwert	49.51	32.47	46.67	45.21
		SD	18.84	19.60	18.06	20.47
		LSMean-Differenz	-14.9			
		95 % KI	-19.8; -10.0			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	BL: Schwere IPSS-Symptomatik (20-35 Scorepunkten)	n	38	38	50	50
		Mittelwert	55.35	29.45	58.47	56.65
		SD	18.67	18.36	18.07	15.67
		LSMean-Differenz	-25.4			
		95 % KI	-31.2; -19.7			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

In der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich dies noch deutlicher, hier kam es bei Patienten mit schwerer Symptomatik zu einer Verbesserung der Lebensqualität um 25,5 % (-16.6 Scorepunkte LSMean), was die größte Steigerung darstellt. Patienten mit milder und moderater Symptomatik zeigten eine geringere, aber im Vergleich zur Kontrollgruppe, deutliche und signifikante Verbesserung (-5,1 und -8,3 Scorepunkte), zu entnehmen aus, vgl. Tabelle 54.

Tabelle 54 OAB-q-SF-Teil-2 - Subgruppenanalyse nach IPSS-Ausgangslagenschweregrad – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil- 2 (Scorepunkte)	BL: Milde Symptomatik (0-7 Scorepunkte)	n	6	6	4	4
		Mittelwert	23.00	16.50	37.50	31.50
		SD	7.32	5.65	8.35	7.68
		LSMean- Differenz	-5.1			
		95 % KI	-13.8; +3.7			
		p (ANCOVA)	0.2148			
	BL: Moderate Symptomatik (8-19 Scorepunkte)	n	68	68	71	71
		Mittelwert	37.69	27.52	35.77	34.58
		SD	12.20	10.45	9.92	10.01
		LSMean- Differenz	-8.3			
		95 % KI	-10.7; -5.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	BL: Schwere Symptomatik (20- 35 Scorepunkten)	n	38	38	50	50
		Mittelwert	41.45	26.19	45.32	45.12
		SD	10.51	9.16	10.66	10.42
		LSMean- Differenz	-16.6			
		95 % KI	-19.9; -13.3			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set,
BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square
Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Subgruppenanalyse nach Alter

In der explorativen Subgruppenanalyse nach Lebensalter (≤ 60 Jahre, > 60 Jahre) des IPSS-Summenscores zeigte sich ebenfalls ein Hinweis auf einen positiven Effekt der Interventionsgruppe verglichen zur Kontrollgruppe sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten, siehe folgende Tabelle.

Tabelle 55 IPSS-Subgruppenanalyse nach Alter – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	Alter ≤ 60 Jahre	n	56	56	71	71
		Mittelwert	18.41	10.98	17.92	18.25
		SD	6.44	5.09	6.24	6.40
		LSMean-Differenz	-7.6			
		95 % KI	-8.9; -6.3			
		p (ANCOVA)	<0.0001			
	Alter > 60 Jahre	n	56	56	54	54
		Mittelwert	16.46	10.05	17.41	16.91
		SD	5.76	4.84	5.76	6.46
		LSMean-Differenz	-6.3			
		95 % KI	-8.1; -4.5			
		p (ANCOVA)	<0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Auch die Subgruppenanalysen des OAB-q-SF Part 1 und 2 bezüglich des Alters lieferten signifikante Ergebnisse. Weiterhin erfolgten Subgruppenanalysen mit den Altersklassen ≤ 65 Jahren und >65 Jahren (siehe Appendix).

Subgruppenanalyse nach BMI

Tabelle 56 zeigt eine Einteilung der IPSS Ergebnisse nach BMI (Body Mass Index) der Patienten. Auch hier zeigt ein signifikantes Ergebnis, unabhängig vom BMI, Patienten mit höherem BMI profitieren etwas mehr als mit niedrigerem BMI (-6,5 vs. -7,2 LSMeans).

Tabelle 56 IPSS-Subgruppenanalyse nach BMI – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	BMI ≤ 25 kg/m ²	n	41	41	52	52
		Mittelwert	17.66	10.98	18.23	17.87
		SD	6.74	5.52	5.70	6.59
		LSMean-Differenz	-6.5			
		95 % KI	-8.1; -4.8			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Gewicht > 25 kg/m ²	n	70	70	73	73
		Mittelwert	17.19	10.21	17.32	17.53
		SD	5.78	4.65	6.25	6.36
		LSMean-Differenz	-7.2			
		95 % KI	-8.7; -5.8			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Auch die Subgruppenanalysen des OAB-q-SF Part 1 und 2 bezüglich des BMI lieferten signifikante Ergebnisse zu Gunsten der Interventionsgruppe (siehe Appendix).

Subgruppenanalyse zu bestehender Medikation der Blasenentleerungsstörung

Da eine bereits bestehende Medikation der Blasenentleerungsstörung bei den Studienteilnehmern erlaubt war, ist diese Subgruppe besonders interessant. Hier zeigte sich

sowohl bei Patienten mit Medikamenten-Einnahme als auch bei Patienten ohne Medikamenteneinnahme ein signifikanter Behandlungseffekt von -5,5 und -7,3 Scorepunkten. Dieses Ergebnis war bei beiden Gruppen statistisch signifikant <0,0001

Insgesamt 69 Patienten (31 IG, 38 KG) (29,1 %) nahmen Medikamente gegen Blasenbeschwerden ein.

Tabelle 57 IPSS Summenscore in der Subgruppe „Medikamente für Blasenbeschwerden“ – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
IPSS (Scorepunkte)	Patienten mit Medikamenten	n	31	31	38	38
		Mittelwert	17.61	12.39	19.53	19.34
		SD	4.84	4.45	5.90	6.61
		LSMean-Differenz	-5.5			
		95 % KI	-7.4; -3.6			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Patienten ohne Medikamente	n	80	80	87	87
		Mittelwert	17.26	9.91	16.90	16.94
		SD	6.59	5.07	5.93	6.25
		LSMean-Differenz	-7.3			
		95 % KI	-8.6; -5.9			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

IPSS – International Prostate Symptom Score, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Auch die Subgruppenanalysen des OAB-q-SF Part 1 und 2 bezüglich der Medikation lieferten signifikante Ergebnisse für die Interventionsgruppe (siehe Appendix).

5) Fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse

Ausschluss von Personen

Von 584 Personen, die das Eignungsscreening durchlaufen haben, sind 347 Personen aus den folgenden Gründen ausgeschlossen worden:

- Keine Screening-Daten vorhanden (n = 149),
- Einschlusskriterien nicht erfüllt oder mind. ein Ausschlusskriterium erfüllt (n = 194),
- Nicht an der 1. Befragung teilgenommen (n = 2),
- Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 2).

Nicht an der Nachuntersuchung teilgenommen

Zum Post-Messzeitpunkt lieferten 3 % (7/237; IG: 5,4%, 6/112; KG: 0,8 %, 1/125) der Teilnehmer keine Daten hinsichtlich des primären Endpunktes.

In der folgenden Tabelle sind die jeweiligen Drop-Out-Gründe der Studienteilnehmer nach Studiengruppe und Datum aufgelistet.

Tabelle 58 Drop Out Gründe der Studienteilnehmer

Arm	Datum	Drop Out -Grund
I	07.05.2023	Sieht sich nach Motorradunfall nicht mehr in der Lage die App zu benutzen, Zustand nach SAE.
I	28.06.2023	Patient gibt widersprüchliche Angaben zu seinem Gesundheitszustand an. Patient wurde vom Studienzentrum ausgeschlossen aus Sicherheitsgründen.
I	28.06.2023	Patient empfindet die App als zu viel Aufwand. Möchte App nicht weiter nutzen.
I	03.07.2023	Patient möchte App nicht weiter nutzen, Patient hat keine weiteren Angaben gemacht.
K	24.10.2023	Kontrollgruppenpatient möchte aus gesundheitlichen Gründen (AE) in Zukunft die App nicht nutzen, an Abschlussbefragung nicht teilgenommen.
I	07.09.2023	An Abschlussbefragung nicht teilgenommen, wurde vom Studienzentrum nicht mehr erreicht.
I	30.08.2023	Nach SAE vom Studienzentrum nicht mehr erreicht, an Abschlussbefragung nicht teilgenommen.

SAE – Severe Adverse Event, AE – Adverse Event

Im Folgenden werden die Baseline-demographischen Daten sowie die Ergebnisse der konfirmatorischen Endpunkte der Patienten dargestellt, die nicht mehr an der Folgebefragung teilnehmen (Drop Outs) im Vergleich zu den Patienten, die Daten in der

Befragung nach 12 Wochen zur Verfügung stellten (Completers). Im Appendix erfolgt die detaillierte Darstellung.

Tabelle 59: Demographie und Baseline-Werte (FAS)

		Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
		Dropouts (n=6)	Completers (n=106)	Dropouts (n=1)	Completers (n=124)
Alter (Jahre)	Mittelwert SD	63.33 8.07	58.29 12.08	79.00 -	57.98 12.58
Größe (cm)	Mittelwert SD	182.00 7.27	n=105 180.39 7.68	167.00 -	179.71 7.17
Gewicht (kg)	Mittelwert SD	102.50 18.12	86.67 15.33	61.00 -	85.59 14.89
IPSS (Baseline)	Mittelwert SD	13.67 4.97	17.65 6.17	24.00 -	17.65 6.02
OAB-q-SF-Teil-1 (%)	Mittelwert SD	54.44 17.97	46.69 19.86	93.33 -	51.26 18.55
OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	Mittelwert SD	39.17 16.17	38.12 11.88	57.00 -	39.51 11.06

FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung

6) Unterscheidungen zwischen primären Analysen, anderen vorab festgelegten Analysen und zusätzlichen Analysen.

Die primären Wirksamkeitsanalysen hinsichtlich der primären Endpunkte sowie die Analyse der sekundären Endpunkte und der weiteren Maße erfolgten gemäß der Präspezifizierungen im statistischen Analyseplan.

Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen im Rahmen einer Per-Protocol-Analyse gemäß der vorherigen Festlegung im Studienprotokoll durchgeführt.

6) Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen

a) Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit

Die vorliegende Studie bestätigt die Wirksamkeit der App-Therapie Kranus Lutra zur Verbesserung von „Lower Urinary Tract Symptoms“ unabhängig von der ICD-Diagnose.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es bei der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Symptomscores IPSS (International Prostate Symptom Score). Auch die Veränderung der weiteren konfirmatorisch getesteten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q-SF-Teil 2) und OAB-Symptomatik (OAB-q-SF-Teil 1) zeigten sich statisch als signifikant.

Nach Absolvierung des digitalen Programms kam es zu einer Verbesserung um -7,31 Scorepunkte im IPSS Score in der Per-Protocol-Analyse, um -7,0 Scorepunkte im Full-Analysis Set (J2R). Beide Ergebnisse übertreffen deutlich die als klinisch relevante definierte Schwelle von 3 Scorepunkten. Auch der Mindesteffekt (unteres Konfidenzintervall) lag mit -6,2 (PP) bzw. -5,9 Punkten (FAS/J2R) über der Relevanzgrenze von -3 Punkten. Es kam zu einer relativen Reduktion des Symptomscores um 37,88% im Full-Analysis-Set. In der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Veränderung der Symptome (17,7 vs. 17,67 Punkte).

Insgesamt 77,7% (FAS) bzw. 82% (PP) der Interventionsgruppenpatienten verbesserten sich um mindestens drei Scorepunkte, 64,3% (FAS) bzw. 67,9% (PP) um mindestens 30% des Ausgangswertes.

Der durchschnittliche IPSS verbesserte sich von 17,44 auf 10,52 ($p < 0,0001$) im Full-Analysis Set. Es zeigte sich ein starker Effekt nach Cohen's d von 1,46.

Nach einer Arbeit von Barry et al. (12) berichten Patienten ab einer IPSS-Scorereduzierung von 3,1 von einer Verbesserung ihrer Symptome, diese Reduktion wurde als klinische Relevanzgrenze angesehen. Weitere Studien bestätigen diese Scorepunktzahl als „minimal important difference“ (MID) (17, 18, 20). Die Ergebnisse der BEST-Studie liegen weit über diesem Bereich. Vor allem, wenn man die Ergebnisse mit den IPSS-Score-Veränderungen durch medikamentöse Therapien vergleicht, zeigt sich die klinische Bedeutung der konservativen Maßnahmen. In einer Metaanalyse von Yuan et al. (29) werden Scorereduzierungen von -3,39 bis zu -7,06 durch eine medikamentöse Monotherapie berichtet. Setzt man diese allerdings im Vergleich zu einer Placebobehandlung reduziert sich das Ergebnis zu -0,3 bis zu -3,67. Die Ergebnisse durch die Intervention Kranus Lutra liegen mit -7,31 (PP) und -7,0 (FAS) weit über den meisten Verbesserungen durch Medikamente, auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hinzu kommt, dass eine Therapie mittels digitaler App sicher und in dieser Studie ohne Nebenwirkungen ist, die auf die App zurück zu führen sind, ist. Hingegen zeigt eine medikamentöse Therapie der LUT-Symptomatik oft Nebenwirkungen, so dass eine Medikation oft gewechselt oder abgesetzt werden muss. Gerade Nebenwirkungen wie Erektionsstörungen, Libidoverlust und retrograde Ejakulation können dazu führen, dass Patienten nach anderen Lösungen ihrer Symptomatik suchen (30, 31).

Auch im Symptomscore des OAB-q-SF-Teil 1 kam es zu einer signifikanten Reduktion von 18,6% (LSMean/FAS). Dieser Unterschied war hochsignifikant (ANCOVA: $p < 0,0001$), Cohen's $d=1,19$ (FAS). In der PP-Analyse zeigte sich ein LSMeans von -19,8 Scorepunkten bei einem Konfidenzintervall von -23,4; -16,3. Die relative Reduktion des Scorewerts der Interventionsgruppe betrug 43,14%.

88,4% (FAS) der Interventionspatienten zeigten eine Verbesserung um mindestens 3,3% (einem Scorepunkt entsprechend), 82,1% um mindestens 11%.

Die Schwelle einer MID von 11% wurde durch die Arbeit von Blanker et al. (13) verifiziert, auch lag das untere Konfidenzintervall mit 16,3% über dieser Relevanzschwelle, was die Validität der Daten zeigt.

Weiterhin zeigte sich eine signifikante Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, abgefragt mit dem OAB-q-SF-Teil 2-(health-related quality of life (HRQL))-Fragebogen. Hier kam es zu einer deutlichen mittleren Abnahme dieses Scores in der Interventionsgruppe von -11,7 (FAS, J2R). Der mittlere Behandlungseffekt (LSMeans) betrug -11,2 Scorepunkte. Diese Veränderung entspricht einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von 17,2 % (95%-KI: 14,2; 20,1). Dieser Unterschied war hochsignifikant (ANCOVA: $p < 0,0001$). Es zeigte sich ein starker Effekt nach Cohen's d von 1,28.

Die Verbesserung der Lebensqualität ist bei Patienten mit LUTS von starker Bedeutung, da die Symptomatik erheblichen Einfluss auf den Alltag der Patienten hat. Der Einfluss von LUTS auf die Lebensqualität kann vielfältig sein und sich von Person zu Person unterscheiden. Dabei werden Drangsymptome als am negativsten wahrgenommen (32). Männer mit LUTS erleben oft eine Einschränkung der täglichen Aktivitäten. Der ständige Drang, die Toilette aufsuchen zu müssen, kann die Lebensqualität erheblich reduzieren, soziale Aktivitäten beeinträchtigen und zu sozialer Isolation führen.

Eine Nykturie kann den Schlaf stören, was zu Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit und verminderter Lebensqualität führen kann. Psychologische Auswirkungen inkludieren Stress, Angstzustände oder Depressionen. Die ständige Sorge um die Kontrolle über die Blase kann das emotionale Wohlbefinden und die Sexualität deutlich beeinträchtigen (1, 11, 33).

Eine signifikante Veränderung des IPSS zeigte sich in der Interventionsgruppe unabhängig vom Schweregrad, wobei es bei sowohl bei leichter als auch schwerer Symptomatik im Vergleich zur moderaten Symptomatik zu besseren Ergebnissen kam (-10,7, -10,1 vs -4,6). Dabei ist anzumerken, dass die Gruppe mit leichten Symptomen aufgrund nur weniger Probanden nur eingeschränkt bewertet werden kann. Patienten mit einer schweren Symptomatik zeigten auch die stärkste Lebensqualitätsverbesserung gemessen am OAB-q-SF-Teil 2 (25,5%%). Dies deckt sich mit Beobachtungen aus anderen Studien, so wird berichtet, dass Patienten mit höherem Baseline-Schweregrad stärkere Veränderungen im IPSS-Score zeigen(15). Bei den meisten Studien werden Patienten mit milden Symptomen ausgeschlossen, oder nur geringe Zahlen eingeschlossen (13). In einer großen Studie mit 1218 Männern zeigte sich bei Patienten mit einem Ausgangs-IPSS von über 20 Punkten eine Reduktion von durchschnittlich 6 Punkten im IPSS bei angegebener leichter Verbesserung(15). Die MID scheint daher abhängig vom Ausgangs-IPSS. Eine größere Verbesserung, also Reduktion des IPSS-Scores, kann also bei höherem Ausgangs-IPSS erwartet werden, was sich mit unseren Daten deckt.

Bei der Subgruppenanalyse anhand des ICD-Codes zeigten sich leicht bessere Ergebnisse bei der Diagnose OAB (ICD N32.8) im Vergleich zur Diagnose BPS (N40), wobei die Unterschiede gering waren (LSMeans -7,3 vs -6,7) und es in allen konfirmatorisch getesteten Endpunkten zu signifikanten Veränderungen kam.

Eine wesentliche Unterscheidung in der Subgruppe der Studienzentren gab es nicht (IPSS -7,6 vs -6,6, OAB-q-SF-Teil-1 -17,3 vs -18,7, OAB-q-SF-Teil-2 -11,2 vs -11,2).

Ferner lagen zum Erhebungszeitraum nach 12 Wochen Effekte hinsichtlich der sekundären Endpunkte Miktionsfrequenz am Tag (-0,97) und der Nacht (-0,11) sowie der Episoden des imperativen Harndrangs (-1,16) vor. Bezüglich der Dranginkontinenzepisoden wurde keine wesentliche Änderung gesehen (+0,05), es kam wider Erwarten zu einer Verringerung der maximalen Blasenkapazität um 9ml. All diese Werte sind aus dem Miktionstagebuch der App entnommen. Viele Patienten haben nur einen Befragungszeitraum ausgefüllt, daher mussten viele Werte mittels Imputation ersetzt werden.

Weiterhin zeigte sich eine hohe Therapieadhärenz in der Interventionsgruppe, so gaben 83,96% der Teilnehmer an, mehrfach wöchentlich in der App aktiv zu sein. Dies spricht für eine hohe Motivation der Patienten. Im Vergleich zu diesen Werten stehen jene aus Studien, welche die Adhärenz bei medikamentöser Behandlung untersucht haben. In einer Studie in einer US-Medicaid-Population wurden niedrigere Adhärenzraten beobachtet. Die durchschnittliche Therapieadhärenz unterschied sich nur geringfügig zwischen den einzelnen untersuchten Medikamenten mit 67% bei Alphablocker, 73% bei 5-Alpha-Reduktasehemmer und 71% bei Kombinationstherapien. 26% der behandelten Patienten brachen die Behandlung frühzeitig ab (34). In einer anderen Studie, die sich auf eine allgemeinmedizinische Datenbank aus den Niederlanden stützte, wurde berichtet, dass ein Viertel der Patienten kurz nach Beginn einer Therapie diese abbrach und die Patienten die Therapie im Durchschnitt etwa drei Monate lang beibehielten (35). Anhand dieser Daten lässt sich ableiten, dass herkömmliche Therapien etwa fünfmal so oft abgebrochen werden, wie Kranus Lutura.

92,45% der Patienten gaben eine Gesamtverbesserung nach Appgebrauch an (PGI-C), dabei gaben 7,6% eine sehr deutliche Verbesserung, 41,5% eine deutliche Verbesserung und 32,4% eine kleine Verbesserung an. Im Vergleich zeigte eine Kohortenstudie mit 165 Männern mit einer neuen Medikation mit Alphablockern Verbesserungen von 3,1% im Bereich der sehr deutlichen Verbesserung, 30,2% eine deutliche Verbesserung und 4,2% zeigten kleine Verbesserungen (13). Insgesamt zeigten in dieser Studie 77,5 % der Patienten eine Gesamtverbesserung im PGI an und damit knapp 15 % weniger als in unserem Studienkollektiv.

Klinisch bedeutsam ist auch die Betrachtung der Subgruppe Patienten mit und ohne aktuelle Medikation der Symptome, da viele Patienten mit LUTS bereits eine Medikation erhalten. Studien-Patienten war es erlaubt eine bereits langfristig angefangene LUTS-Medikation während des Studienzeitraums fortzuführen. Der Beginn einer neuen Therapie während des Studienzeitraums war nicht erlaubt. Sowohl bei der Patienten-Gruppe mit Medikation als auch bei der Gruppe ohne zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt (LSMeans) von -5,5 (mit Medikation) und -7,3 Scorepunkten (ohne Medikation).

Weitere Subgruppenanalysen zeigten ein Ansprechen unabhängig vom Alter (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre -6,3) und BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$; -6,5 und $> 25 \text{ kg/m}^2$ -7,2), wobei jüngere Patienten und Patienten mit höherem BMI mehr profitierten.

Innerhalb der Interventionsgruppe gab es deutlich weniger Therapieversager im Studienzeitraum (entweder eine IPSS-Zunahme von mindestens 3 Scorepunkten oder OAB-q-SF-Teil-1-Zunahme um mindestens 3,3 %): 3,6 % (Interventionsgruppe) versus 40,8 % (Kontrollgruppe). Daraus ergibt sich ein höheres Risiko für Eskalation der Therapiestufe mit einhergehenden Nebenwirkungen oder Komplikationen für die Kontrollgruppe und eine erhöhte Patientensicherheit innerhalb der Interventionsgruppe.

Weiterhin zeigten sich in den Responderanalysen deutliche Vorteile in der Interventionsgruppe, so verbesserten sich 88,4% der Interventionsgruppenpatienten um mindestens einen IPSS Scorepunkt, 77,7% um mindestens drei Scorepunkte. 82,1% der Interventionsgruppenpatienten verbesserten sich mindestens um 11%, und 64,3% um 30% des Ausgangswertes.

Bei insgesamt nur sieben Drop-outs im Studienzeitraum (Sechs in der IG, einer in der KG) sind die Studienergebnisse sehr valide. Dazu ist zu erwähnen, dass Patienten die Fragen zu den primären Endpunkten obligat beantworten mussten, ansonsten konnte die Umfrage nicht abgeschlossen werden. Eine weitere Erklärung der niedrigen Drop-out-Rate könnte der hohe Leidensdruck sowie die hohe Motivation der Patienten bei einem sensiblen Thema sein.

Schlussfolgernd hat sich die Intervention Kranus Lutra bei Patienten mit Blasenentleerungsstörungen mit und ohne BPS als wirksam erwiesen. Der primäre Endpunkt und die relevanten sekundären Endpunkte konnten erreicht werden. Über diese hinaus wurden signifikante Effekte hinsichtlich weiterer Maße festgestellt.

Gerade in einer Versorgungsrealität, bei der in der alltäglichen Praxis oft schnell zu einer medikamentösen Therapie gegriffen wird oder alternativ nur abwartendes Verhalten (watchful waiting) praktiziert wird (36), ermöglicht eine wirksame digitalen Therapie das Schließen einer Versorgungslücke. Denn die Empfehlung zu, oder Umsetzung von Lebensstiländerungen und diätätischen Modifikationen entspricht nicht der Behandlungsrealität in Deutschland. Es gibt keine ambulanten Strukturen (ärztliche Beratung, Physiotherapie, Diät-Beratung), die ein solches strukturiertes Vorgehen im Zusammenhang und spezialisiert auf LUTS ermöglichen. Es bestehen lediglich allgemeine Beratungsangebote. Frau Dr. med. Elke Heßdörfer, eine auf Blasenentleerungsstörungen spezialisierte Urologin, merkt an, dass Patienten in der Realität meist keine konservative Behandlung erfahren: "Er wird alleingelassen, Aufklärung über realistische Behandlungsziele, detaillierte Instruktionen zu Blasentraining, Trinkverhalten, Urgeunterdrückungsstrategien unterbleiben mangels Zeit."(37).

Durch die digitale Anwendung Kranus Lutra wird ein positiver Versorgungseffekt erzielt, denn es wird nicht nur durch Lebensstilberatung in den Bereichen: Bewegung, Ernährung, mentale Gesundheit und Vermittlung von spezifischem Wissen zur zugrundeliegenden Erkrankung eine patientenorientierte Verfahrensverbesserung angeboten, sondern es zeigt sich darüber hinaus ein medizinischer Nutzen durch Steigerung der Lebensqualität und der

Symptomreduktion. In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Verbesserungen, unabhängig von Diagnose (OAB oder BPH), Altersgruppe, BMI, Schweregrad der Symptomatik oder schon bestehender Medikation der Problematik.

In Anbetracht der deutlichen Verbesserungen der Patienten im Bereich Symptomreduktion und Lebensqualitätsverbesserung kann die Therapie mittels Kranus Luterä als First-Line-Therapie für Patienten mit LUTS diskutiert werden.

b) Eine Bewertung von Risiken und Nutzen

Es wurde nachgewiesen, dass die App Kranus Luterä in der Behandlung von LUTS mit oder ohne Prostatahyperplasie wirksam ist. Der Wirksamkeit der Anwendung ist mit einem Behandlungseffekt (LSMeans) von -7 Scorepunkten im IPSS und -18,6 % im OAB-1-SF klinisch hoch signifikant. Weiterhin konnte eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine sehr gute Therapieadhärenz nachgewiesen werden.

Neben den zu erwartenden Nebenwirkungen eines Bewegungsprogramms werden keine Nachteile erwartet. Tatsächlich war kein unerwünschtes Ereignis auf die Appanwendung zurückzuführen.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist daher insgesamt als positiv zu bewerten.

c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse

Die digitale Anwendung Kranus Luterä verbessert sowohl die Symptomatik als auch die Lebensqualität bei Männern mit Blasenentleerungsstörungen/LUTS.

Bislang gibt es keine randomisiert-kontrollierten Studien über digitale Anwendungen im Bereich LUTS für Männer. Dies ist die erste randomisiert-kontrollierte Studie, die nachweisen kann, dass ein digitales Therapieprogramm signifikante Verbesserungen von LUTS bewirkt.

Zwar gibt es gute Reviews zu mobilen Apps und digitalen Lösungen zu Beckenbodentraining bei Harninkontinenz, die meisten davon beziehen sich allerdings auf die weibliche Inkontinenz, zu den weiteren Komponenten des LUTS-Komplex finden sich keine digitalen Lösungen (38). Allerdings gibt gute medizinische Evidenz der einzelnen Bausteine der Kranus Luterä App im „Nicht-digitalen Raum“. So konnte eine Metaanalyse mit acht randomisierten Studien und 1006 eingeschlossenen Männern zeigen, dass Verhaltenstherapie, Blasentraining und „Selbstmanagement“ zu einer Verbesserung des IPSS-Scores und der Lebensqualität führen. Auch Beckenbodentraining hat einen positiven Effekt auf die LUT-Symptomatik (18).

Die medizinischen Leitlinien nehmen diese Evidenz auf und benennen Lebensstiländerungen, Verhaltenstherapie, Trink- und Ernährungsanpassung, Blasentraining und Wissensvermittlung als erste Therapieoptionen (1).

Trotz der Empfehlung in den Leitlinien werden strukturierte Selbstmanagement Programme in der klinischen Praxis selten angeboten. Der Grund sind die Komplexität der Organisation und Durchführung von multimodalen Therapieansätzen in der „analogen“ Welt. Uns ist auch im „Nicht-digitalen-Raum“ kein Therapie-Programm bekannt, dass die verschiedenen Komponenten der Kranus Luterä App vereint.

In der vorliegenden Studie konnte die kombinierte Durchführbarkeit, Patientenadhärenz und Effektivität der erwähnten Komponenten prospektiv randomisiert geprüft werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass die App-Therapie mit Kranus Luteria eine wirksame und einfach zu organisierende Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit LUTS ist.

Kranus Luteria schließt eine Versorgungslücke für Patienten mit unkomplizierten Blasenentleerungsstörungen mit störender Symptomatik.

Insbesondere hinsichtlich der fehlenden empirischen Datenlage zu digitalen LUTS-Therapieprogrammen liefert die vorliegende Studie einen hohen Mehrwert.

d) Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen)

„Lower Urinary Tract Symptoms“ oder Blasenentleerungsstörungen sind oft ein schambehaftetes Thema, welches von Patienten gerne diskret gelöst werden möchte und die Lebensqualität der Betroffenen stark verschlechtert. Darüber hinaus besteht bei LUTS ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (4, 5). Aufgrund der hohen Prävalenz von LUTS, der Zunahme dieser mit dem Alter und einer zunehmenden alternden Bevölkerung (27) ist die App Kranus Luteria für die Versorgungslage von großer Bedeutung.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich auch für ältere Patienten (> 60 Jahre) signifikante Effekte ohne Nebenwirkungen. Auch Patienten mit unkomplizierter LUTS, die keine Medikamente einnehmen wollen, haben mit dem digitalen Programm eine Alternative, was gerade bei der älteren Gruppe und einer Polypharmazie eine Rolle spielt.

e) Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien

Die langfristigen Einflüsse eines digitalen Programms kann in der aktuellen Studie noch nicht erfasst werden. Langfristige Befragungen der Patienten stehen aus.

Zur weiteren Optimierung könnten Studien zudem eine Untersuchung potenzieller Moderatorvariablen, die sich auf den Erfolg des Therapieprogramms auswirken könnten, untersuchen. Weiterhin sollten Eintragungen im Miktionstagebuch im Studiensetting obligat sein.

f) Einschränkungen der klinischen Studie

Die Studie konnte eine gute Therapieadhärenz über 12 Wochen nachweisen, ob Patienten das Gelernte darüber hinaus anwenden, kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden. Viele Studien zu Selbstmanagementprogrammen bei LUTS erheben die Endpunkte auch nach längeren Zeitpunkten (6/12 Monate), wobei es meist zu einer weiteren Verbesserung der Symptomatik kommt (20).

Weiterhin wird bei der untersuchten Kohorte wahrscheinlich eine gewisse digitale Affinität vorhanden sein. So könnte man spekulieren, dass besonders junge Patienten an einer digitalen Therapie interessiert sind. Unsere Daten zeigten allerdings, dass die Hälfte der Interventionspatienten in der Studie über 60 Jahre alt war.

Gegebenenfalls ist bei der untersuchten Kohorte aber auch ein besonders hoher Leidensdruck vorhanden, was die Patienten zugänglicher für neue Therapiemöglichkeiten macht. Die Mehrzahl der Patienten unserer Kohorte hatten vor Programmbeginn eine schwere oder moderate Symptomatik. Nur 6 Patienten der IG und 4 Patienten der KG hatten eine milde Symptomatik. Erfreulicherweise fielen nach Programmabschluss von den anfänglichen 34% nur noch 6% der Interventionsgruppenpatienten in die Kategorie mit einer schwerwiegenden Symptomatik. Dieser Leidensdruck könnte auch die geringe Rate an Drop-Outs erklären. Leider waren die Daten aus dem Miktionstagebuch nur bedingt analysierbar, da es sowohl bei Baseline als auch in der Woche 12 viele fehlende Daten gab. Die Ergebnisse können trotzdem passend zu vorhandenen Literaturdaten gelesen werden. So kam es bei Albarqouni et al. zu einer Nykturiereduktion um 0,6 und einer Miktionsfrequenzreduktion von 1,6 nach einem Jahr (20), bei unseren Analysen zeigte sich eine Reduktion nach 12 Wochen von 0,11 der Nykturieepisoden und 0,97 bei der Miktionsfrequenz. Es könnte davon ausgegangen werden, dass sich diese Werte bei längerer Therapie angleichen.

Eine digitale Therapie zu LUTS kann die Symptomatik reduzieren und die Lebensqualität verbessern. Auf eine fortschreitende Prostatavergrößerung mit Zunahme der obstruktiven Symptome wird sie keinen Einfluss haben. Auch zugrundeliegende neurogene Störungen einer LUT-Symptomatik werden nicht beeinflusst werden. Auch Patienten mit ausgeprägten psychischen Beschwerden werden nicht nur mit einer digitalen Therapie auskommen. Um geeignete Patienten zu selektieren benötigt es eine gute Zusammenarbeit mit der behandelnden Ärzteschaft als auch mit Therapeutinnen und Therapeuten.

7) Abkürzungen und Definitionen

AK	Ausschlusskriterien
ANCOVA	Analysis of covariance
BES	Blasenentleerungsstörungen
BEST	Blasenentleerungsstörung-Therapie
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
CfB	Change from baseline
CRO	Clinical Research Organization
DUA	Detrusor underactivity
eCRF	Elektronisches Case Report Form
ED	Erektile Dysfunktion
EK	Einschlusskriterien
FAS	Full Analysis Set
FPI	First patient in
HRLQ	Health-related life quality
ICD	International Classification of Diseases
IG	Interventionsgruppe
IPSS	International Prostate Symptom Score
ITT	Intention-to-treat
J2R	Jump to reference
LPO	Last patient out
KG	Kontrollgruppe
LUTS	Lower urinary tract symptoms
MID	Minimal Important Difference
n.a.	Nicht anwendbar
NP	Nocturnal Polyuria

OAB	Overactive bladder
PCa	Prostate cancer
PGIC	Patient Global Impression of Change
PMR	Progressive Muskelrelaxation
PPS	Per Protocol Set
PROM	Patient reported outcome measures
QOL	Quality of Life
SAF	Safety Population
SAP	Statistischer Analyseplan
SF	Short Form
UE	Unerwünschtes Ereignis
Z.n.	Zustand nach

8) Ethische Gesichtspunkte

a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft

Der Studienplan wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 12, D 06112 Halle (Saale) überprüft und genehmigt (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-139).

b) Konsultierte EK

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (federführend) und die beteiligte Ethikkommission Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Engelberger Straße 21, 79106 Freiburg (Antrag-Nr. EK-Freiburg: 23-1219-S1-AV)

9) Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie

a) Organisation der klinischen Studie

Die Studie wurde von Frau PD Dr. med. Sandra Schönburg an der Universitätsklinik Halle (Saale) und von Herrn Prof. Dr. med. Christian Gratzke am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt.

b) Studienleiter

PD Dr. med. Sandra Schönburg, Stellv. Klinikdirektorin, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Christian Gratzke, Ärztlicher Direktor, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Straße 153, 79110 Freiburg

c) Externe Organisationen

- Klinische Forschungsorganisation CW Research & Management GmbH, Konrad-Zuse-Platz 8, 81829 München
- Statistische Analysen CRM Biometrics GmbH, Marie-Curie-Str. 2, 53359 Rheinbach

d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors

Kranus Health GmbH, Westenriederstr. 10, 80331 München

e) Publikationsliste der Studienleitung

Prof. Dr. med. Christian Gratzke

1: Arbuznikova D, Eder M, Grosu AL, Meyer PT, Gratzke C, Zamboglou C, Eder AC. Towards Improving the Efficacy of PSMA-Targeting Radionuclide Therapy for Late-Stage Prostate Cancer-Combination Strategies. Curr Oncol Rep. 2023 Nov;25(11):1363-1374. doi: 10.1007/s11912-023-01458-6. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37861915; PMCID: PMC10640479.

2: Fischer A, Masilamani AP, Schultze-Seemann S, Wolf I, Gratzke C, Fuchs H, Wolf P. Synergistic Cytotoxicity of a Toxin Targeting the Epidermal Growth

Factor Receptor and the Glycosylated Triterpenoid SO1861 in Prostate Cancer. *J Cancer*. 2023 Sep 18;14(16):3039-3049. doi: 10.7150/jca.85691. PMID: 37859824; PMCID: PMC10583583.

3: Elyan A, Saba K, Sigle A, Wetterauer C, Engesser C, Püschel H, Attianese S, Maurer P, Deckart A, Cathomas R, Strebel RT, Gratzke C, Seifert HH, Rentsch CA, Mortezaei A. Prospective Multicenter Validation of the Stockholm3 Test in a Central European Cohort. *Eur Urol Focus*. 2023 Oct 7:S2405-4569(23)00216-X. doi: 10.1016/j.euf.2023.09.016. Epub ahead of print. PMID: 37813730.

4: von Barga MF, Glienke M, Wilhelm K, Neubauer J, Weiß J, Kotter E, Mager R, Jorg T, Mildnerberger P, Pinto Dos Santos P, Gratzke C, Schoenthaler M. Befundvorlage der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. und der Deutschen Röntgengesellschaft zur standardisierten strukturierten Befundung von nativen Computertomographien in der Harnsteindiagnostik [Report template from the German Society of Urology and the German Radiological Society for standardized, structured reporting of native computed tomography scans in the diagnosis of urinary stones]. *Urologie*. 2023 Nov;62(11):1169-1176. German. doi: 10.1007/s00120-023-02199-x. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755575.

5: Yilmaz M, Karaaslan M, Polat ME, Tonyali S, Aybal HÇ, Şirin ME, Toprak T, Tunç L, Gratzke C, Miernik A. Is day-case surgery feasible for laser endoscopic enucleation of the prostate? A systematic review. *World J Urol*. 2023 Nov;41(11):2949-2958. doi: 10.1007/s00345-023-04594-7. Epub 2023 Sep 10. PMID: 37689604; PMCID: PMC10632304.

6: Gravas S, Malde S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Karavitakis M, Mamoulakis C, Rieken M, Sakalis VI, Schouten N, Smith EJ, Speakman MJ, Tikkinen KAO, Alivizatos G, Bach T, Bachmann A, Descaseaud A, Desgrandchamps F, Drake M, Emberton M, Kyriazis I, Madersbacher S, Michel MC, N'Dow J, Perachino M, Plass K, Rioja Sanz C, Umbach R, de Wildt M, Oelke M, de la Rosette JJMCH. From BPH to male LUTS: a 20-year journey of the EAU guidelines. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023 Jul 24. doi: 10.1038/s41391-023-00700-3. Epub ahead of print. PMID:

37488274.

7: Masilamani AP, Huber N, Nagl C, Dettmer-Monaco V, Monaco G, Wolf I, Schultze-Seemann S, Taromi S, Gratzke C, Fuchs H, Wolf P. Enhanced cytotoxicity of a *Pseudomonas* Exotoxin A based immunotoxin against prostate cancer by addition of the endosomal escape enhancer SO1861. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 6;14:1211824. doi: 10.3389/fphar.2023.1211824. PMID: 37484018; PMCID: PMC10358361.

8: Holzschuh JC, Mix M, Ruf J, Hölscher T, Kotzerke J, Vrachimis A, Doolan P, Ilhan H, Marinescu IM, Spohn SKB, Fechter T, Kuhn D, Bronsert P, Gratzke C, Grosu R, Kamran SC, Heidari P, Ng TSC, Könik A, Grosu AL, Zamboglou C. Deep learning based automated delineation of the intraprostatic gross tumour volume in PSMA-PET for patients with primary prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2023 Nov;188:109774. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109774. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394103.

9: Neubauer J, Wilhelm K, Gratzke C, Bamberg F, Reisert M, Kellner E. Effect of surface-partial-volume correction and adaptive threshold on segmentation of uroliths in computed tomography. *PLoS One.* 2023 Jun 23;18(6):e0286016. doi: 10.1371/journal.pone.0286016. PMID: 37352326; PMCID: PMC10289361.

10: von Büren M, Wülfing C, Schlager D, Träger MM, Daoud M, Schröder F, Brookman-May SD, Gratzke C, von Büren J. Assessment of Patient Risk Profiles by a Male Sexual Health Direct-to-Consumer Prescription Platform: A Cross-Sectional Study. *Telemed Rep.* 2023 Jun 13;4(1):118-125. doi: 10.1089/tmr.2023.0010. PMID: 37351463; PMCID: PMC10282969.

11: Huber J, Borgmann H, Miller K, Merseburger AS, Kroke S, Gratzke C. Urologie 2030: Die dringende Notwendigkeit die Digitalisierung in der Urologie schon jetzt voranzutreiben um die medizinische Versorgung aufrecht erhalten zu können – ein Expertenkonsens [Urology 2030: Why it is key to promote digitisation in urology today to maintain medical care in the future - an expert consensus].

Aktuelle Urol. 2023 Jun;54(3):213-219. German. doi: 10.1055/a-2071-4628. Epub 2023 May 24. PMID: 37224859.

12: Gravas S, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Karavitakis M, Kyriazis I, Malde S, Mamoulakis C, Rieken M, Sakalis VI, Schouten N, Speakman MJ, Tikkinen KAO, Cornu JN. Summary Paper on the 2023 European Association of Urology Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2023 Aug;84(2):207-222. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.008. Epub 2023 May 17. PMID: 37202311.

13: Sholklapper TN, Ballon J, Sayegh AS, La Riva A, Perez LC, Huang S, Eppler M, Nelson G, Marchegiani G, Hinchliffe R, Gordini L, Furrer M, Brenner MJ, Dell-Kuster S, Biyani CS, Francis N, Kaafarani HMA, Siepe M, Winter D, Sosa JA, Bandello F, Siemens R, Walz J, Briganti A, Gratzke C, Abreu AL, Desai MM, Sotelo R, Agha R, Lillemoe KD, Wexner S, Collins GS, Gill I, Cacciamani GE. Bibliometric analysis of academic journal recommendations and requirements for surgical and anesthesiologic adverse events reporting. Int J Surg. 2023 May 1;109(5):1489-1496. doi: 10.1097/JS9.0000000000000323. PMID: 37132189; PMCID: PMC10389352.

14: Sigle A, Gratzke C, Grabbert M. Neuartige Hormontherapien beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom [Novel hormone treatment for advanced prostate cancer]. Urologie. 2023 May;62(5):529-539. German. doi: 10.1007/s00120-023-02081-w. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37115299.

15: von Büren M, Wülfing C, Brookman-May SD, Gratzke C, von Büren J. Reply to Eugenio Ventimiglia, Andrea Salonia, and Francesco Montorsi's Letter to the Editor re: Moritz von Büren, Severin Rodler, Isabell Wiesenhütter, et al. Digital Real-world Data Suggest Patient Preference for Tadalafil over Sildenafil in Patients with Erectile Dysfunction. Eur Urol Focus 2022;8:794-802. Eur Urol Focus. 2023 Apr 13:S2405-4569(23)00096-2. doi: 10.1016/j.euf.2023.03.026. Epub ahead of print. PMID: 37061364.

16: Oerther B, Engel H, Nedelcu A, Schlett CL, Grimm R, von Busch H, Sigle A, Gratzke C, Bamberg F, Benndorf M. Prediction of upgrade to clinically significant prostate cancer in patients under active surveillance: Performance of a fully automated AI-algorithm for lesion detection and classification. *Prostate*. 2023 Jun;83(9):871-878. doi: 10.1002/pros.24528. Epub 2023 Apr 4. PMID: 36959777.

17: Spohn SKB, Schmidt-Hegemann NS, Ruf J, Mix M, Benndorf M, Bamberg F, Makowski MR, Kirste S, Rühle A, Nouvel J, Sprave T, Vogel MME, Galitsnaya P, Gschwend JE, Gratzke C, Stief C, Löck S, Zwanenburg A, Trapp C, Bernhardt D, Nekolla SG, Li M, Belka C, Combs SE, Eiber M, Unterrainer L, Unterrainer M, Bartenstein P, Grosu AL, Zamboglou C, Peecken JC. Development of PSMA-PET-guided CT-based radiomic signature to predict biochemical recurrence after salvage radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jul;50(8):2537-2547. doi: 10.1007/s00259-023-06195-3. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36929180; PMCID: PMC10250433.

18: Franz J, Kieselbach K, Lahmann C, Gratzke C, Miernik A. Chronic Primary Pelvic Pain Syndrome in Men. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Jul 24;120(29-30):508-518. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0036. PMID: 36922749; PMCID: PMC10511008.

19: Wagner C, Witt JH, Nolte S, van der Poel HG, Aaronson NK, Kolvatzis M, Tian Z, Mendrek M, Liakos N, Gratzke C, Leyh-Bannurah SR. Differences in Quality of Life between German and Dutch Patients with Prostate Cancer Treated with Robot-assisted Radical Prostatectomy: Implications for International Multicenter Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2023 Feb 28:S2405-4569(23)00047-0. doi: 10.1016/j.euf.2023.02.007. Epub ahead of print. PMID: 36863963.

20: Yilmaz M, Heuring CEM, Schoeb D, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Hein S, Miernik A. In vivo Temperature Assessment during Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *Urol Int*. 2023;107(4):363-369. doi: 10.1159/000528849. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36858035.

- 21: Gratzke C, Kwiatkowski M, De Giorgi U, Martins da Trindade K, De Santis M, Armstrong AJ, Niu C, Liu Y, Poehlein CH. KEYNOTE-991: pembrolizumab plus enzalutamide and androgen deprivation for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Future Oncol*. 2023 Jan 27. doi: 10.2217/fon-2022-0776. Epub ahead of print. PMID: 36705526.
- 22: Ebner W, Bauer M, Sigle A, Miernik A, Becker B, Lehrich K, Klein JT, Lusuardi L, Gross AJ, Herrmann TRW, Frede T, Siegsmund M, Netsch C, Gratzke C, Schoeb DS. Aufbereitung von Medizinprodukten in der urologischen Praxis [Processing of medical products in the urological practice]. *Urologie*. 2023 Jan;62(1):81-90. German. doi: 10.1007/s00120-022-02004-1. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645428.
- 23: Wriedt R, Yilmaz M, Lottner T, Reichert A, Wilhelm K, Pohlmann PF, Gratzke C, Bock M, Miernik A. Assessing critical temperature dose areas in the kidney by magnetic resonance imaging thermometry in an ex vivo Holmium:YAG laser lithotripsy model. *World J Urol*. 2023 Feb;41(2):543-549. doi: 10.1007/s00345-022-04255-1. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36543945; PMCID: PMC9947089.
- 24: Sigle A, Jilg CA, Weishaar M, Schlenker B, Stief C, Gratzke C, Grabbert M. Development and Implementation of an Advanced Program for Robotic Treatment of Prostate Cancer-Is Surgical Quality Transferable? *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 26;14(21):5261. doi: 10.3390/cancers14215261. PMID: 36358680; PMCID: PMC9657656.
- 25: Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Benndorf M, Weishaar M, Morlock J, Miernik A, Gratzke C, Jilg CA, Grabbert M. Individualized Decision Making in Transperineal Prostate Biopsy: Should All Men Undergo an Additional Systematic Biopsy? *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 25;14(21):5230. doi: 10.3390/cancers14215230. PMID: 36358650; PMCID: PMC9657738.
- 26: Traeger M, Leiber-Caspers C, Chierigo F, Cakir OO, Gratzke C, Schlager D. Penile Autophotography Underestimates the Degree of Penile Curvature in Peyronie's Disease. *Eur Urol Focus*. 2023 Jan;9(1):64-68. doi:

10.1016/j.euf.2022.10.009. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36335039.

27: Oerther B, Schmucker C, Schwarzer G, Schoots I, Sigle A, Gratzke C, Bamberg F, Benndorf M. Living systematic review and meta-analysis of the prostate MRI diagnostic test with Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) assessment for the detection of prostate cancer: study protocol. *BMJ Open*. 2022 Oct 7;12(10):e066327. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066327. PMID: 36207049; PMCID: PMC9557279.

28: Engel H, Oerther B, Reiser M, Kellner E, Sigle A, Gratzke C, Bronsert P, Krauss T, Bamberg F, Benndorf M. Quantitative Analysis of Diffusion Weighted Imaging May Improve Risk Stratification of Prostatic Transition Zone Lesions. *In Vivo*. 2022 Sep-Oct;36(5):2323-2331. doi: 10.21873/invivo.12963. PMID: 36099133; PMCID: PMC9463894.

29: Yilmaz M, Karaaslan M, Aybal HC, Ferry von Bahren M, Tonyali S, Toprak T, Gratzke C, Miernik A. Laser enucleation of the prostate in men with very large glands ≥ 175 ml: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 31;80:104279. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104279. PMID: 36045851; PMCID: PMC9422289.

30: Sigle A, Michaelis J, Schöb D, Benndorf M, Schimmöller L, Becker B, Pallauf M, Gross AJ, Herrmann TRW, Klein JT, Lusuadi L, Netsch C, Häcker A, Westphal J, Jilg C, Gratzke C, Miernik A. Bildgesteuerte Biopsie der Prostata [Image-guided biopsy of the prostate gland]. *Urologie*. 2022 Oct;61(10):1137-1148. German. doi: 10.1007/s00120-022-01929-x. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36040512.

31: Schoenthaler M, Fichtner UA, Boeker M, Zoeller D, Binder H, Prokosch HU, Praus F, Walther T, Glienke M, Horki P, Gratzke C, Farin-Glattacker E. A nationwide registry for recurrent urolithiasis in the upper urinary tract - The RECUR study protocol. *BMC Health Serv Res*. 2022 Aug 19;22(1):1060. doi: 10.1186/s12913-022-08375-7. PMID: 35986287; PMCID: PMC9389764.

32: Spohn SKB, Farolfi A, Schandeler S, Vogel MME, Ruf J, Mix M, Kirste S, Ceci

F, Fanti S, Lanza fame H, Serani F, Gratzke C, Sigle A, Combs SE, Bernhardt D, Gschwend JE, Buchner JA, Trapp C, Belka C, Bartenstein P, Unterrainer L, Unterrainer M, Eiber M, Nekolla SG, Schiller K, Grosu AL, Schmidt-Hegemann NS, Zamboglou C, Peecken JC. The maximum standardized uptake value in patients with recurrent or persistent prostate cancer after radical prostatectomy and PSMA-PET-guided salvage radiotherapy-a multicenter retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Dec;50(1):218-227. doi: 10.1007/s00259-022-05931-5. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984452; PMCID: PMC9668780.

33: Michaelis J, Grabbert M, Sigle A, Yilmaz M, Schlager D, Gratzke C, Miernik A, Schoeb DS. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Metastatised Renal Cell Carcinoma-Future or the Past? *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 3;14(15):3777. doi: 10.3390/cancers14153777. PMID: 35954446; PMCID: PMC9367545.

34: Wolf I, Gratzke C, Wolf P. Prostate Cancer Stem Cells: Clinical Aspects and Targeted Therapies. *Front Oncol*. 2022 Jul 8;12:935715. doi: 10.3389/fonc.2022.935715. PMID: 35875084; PMCID: PMC9304860.

35: Binder N, Dette H, Franz J, Zöller D, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Binder H, Miernik A. Corrigendum to "Data Mining in Urology: Understanding Real-world Treatment Pathways for Lower Urinary Tract Systems via Exploration of Big Data" [*Eur Urol Focus* 2022;8:391-3]. *Eur Urol Focus*. 2023 Jan;9(1):219. doi: 10.1016/j.euf.2022.07.001. Epub 2022 Jul 8. Erratum for: *Eur Urol Focus*. 2022 Mar;8(2):391-393. PMID: 35817703.

36: Manfredi C, García-Gómez B, Arcaniolo D, García-Rojo E, Crocero F, Autorino R, Gratzke C, De Sio M, Romero-Otero J. Impact of Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia on Sexual Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Erectile Function and Ejaculatory Function. *Eur Urol Focus*. 2022 Nov;8(6):1711-1732. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.007. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35803852.

37: Praus F, Krzowski B, Walther T, Gratzke C, Balsam P, Miernik A, Pohlmann PF.

Smartphone Apps for Managing Antithrombotic Therapy: Scoping Literature Review. *JMIR Cardio*. 2022 Jun 21;6(1):e29481. doi: 10.2196/29481. PMID: 35727608; PMCID: PMC9257616.

38: Gacci M, Sakalis VI, Karavitakis M, Cornu JN, Gratzke C, Herrmann TRW, Kyriazis I, Malde S, Mamoulakis C, Rieken M, Schouten N, Smith EJ, Speakman MJ, Tikkinen KAO, Gravas S. European Association of Urology Guidelines on Male Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2022 Oct;82(4):387-398. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.012. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35697561.

39: Gratzke C. Benigne Prostatahyperplasie. *Aktuelle Urol*. 2022 Jun;53(3):230. German. doi: 10.1055/a-1696-8266. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35671957.

40: Zamboglou C, Strouthos I, Sahlmann J, Farolfi A, Serani F, Medici F, Cavallini L, Morganti AG, Trapp C, Koerber SA, Peecken JC, Vogel MME, Schiller K, Combs SE, Eiber M, Vrachimis A, Ferentinos K, Spohn SKB, Kirste S, Gratzke C, Ruf J, Grosu AL, Ceci F, Fendler WP, Miksch J, Kroeze S, Guckenberger M, Lanzafame H, Fanti S, Hruby G, Wiegel T, Emmett L, Schmidt-Hegemann NS, Henkenberens C. Metastasis-Free Survival and Patterns of Distant Metastatic Disease After Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography (PSMA-PET)-Guided Salvage Radiation Therapy in Recurrent or Persistent Prostate Cancer After Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Aug 1;113(5):1015-1024. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.048. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35659629.

41: Winter AS, Haverkamp C, Gratzke C, Huber R, Lederer AK. Valerian and postoperative sleep: a retrospective cohort analysis of gynecological, urologic, and general surgical patients. *Sleep*. 2022 Oct 10;45(10):zsac122. doi: 10.1093/sleep/zsac122. PMID: 35640263.

42: Schoeb DS, Wollensak C, Kretschmer S, González-Cerdas G, Ataman C, Kayser G, Dressler FF, Gratzke C, Zappe H, Miernik A. Ex-vivo evaluation of miniaturized probes for endoscopic optical coherence tomography in urothelial cancer

diagnostics. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr 8;77:103597. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103597. PMID: 35638061; PMCID: PMC9142382.

43: Yilmaz M, Heuring CEM, Dressler FF, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Miernik A, Hein S. Temperature assessment study of ex vivo holmium laser enucleation of the prostate model. *World J Urol*. 2022 Jul;40(7):1867-1872. doi: 10.1007/s00345-022-04041-z. Epub 2022 May 25. PMID: 35614278; PMCID: PMC9236967.

44: Rink JS, Froelich MF, McWilliams JP, Gratzke C, Huber T, Gresser E, Schoenberg SO, Diehl SJ, Nörenberg D. Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms: A Markov Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *J Am Coll Radiol*. 2022 Jun;19(6):733-743. doi: 10.1016/j.jacr.2022.02.040. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35476943.

45: Zamboglou C, Spohn SKB, Ruf J, Benndorf M, Gainey M, Kamps M, Jilg C, Gratzke C, Adebahr S, Schmidtmayer-Zamboglou B, Mix M, Bamberg F, Zschaek S, Ghadjar P, Baltas D, Grosu AL. PSMA-PET- and MRI-Based Focal Dose Escalated Radiation Therapy of Primary Prostate Cancer: Planned Safety Analysis of a Nonrandomized 2-Armed Phase 2 Trial (ARO2020-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Aug 1;113(5):1025-1035. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.020. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35469897.

46: Binder N, Dette H, Franz J, Zöller D, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Binder H, Miernik A. Data Mining in Urology: Understanding Real-world Treatment Pathways for Lower Urinary Tract Systems via Exploration of Big Data. *Eur Urol Focus*. 2022 Mar;8(2):391-393. doi: 10.1016/j.euf.2022.03.019. Epub 2022 Apr 9. Erratum in: *Eur Urol Focus*. 2022 Jul 8;: PMID: 35414493.

47: Spohn SKB, Adebahr S, Huber M, Jenkner C, Wiehle R, Nagavci B, Schmucker C, Carl EG, Chen RC, Weber WA, Mix M, Rühle A, Sprave T, Nicolay NH, Gratzke C, Benndorf M, Wiegel T, Weis J, Baltas D, Grosu AL, Zamboglou C. Feasibility, pitfalls and results of a structured concept-development phase for a randomized controlled phase III trial on radiotherapy in primary prostate cancer patients.

BMC Cancer. 2022 Mar 28;22(1):337. doi: 10.1186/s12885-022-09434-2. PMID: 35351058; PMCID: PMC8960686.

48: Grabbert M, Grosu AL, Zamboglou C, Gratzke C. Re: Nivolumab in Combination with Stereotactic Body Radiotherapy in Pretreated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Results of the Phase II NIVES Study. Eur Urol. 2022 Jun;81(6):622. doi: 10.1016/j.eururo.2022.02.017. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35282968.

49: Franz J, Gratzke C, Miernik A. Minimal-invasive Therapie: Wie ist der Stand im Jahre 2021 – was kommt, was geht [Minimally Invasive Therapy: What Is The Status In 2021 - What's Coming, What's Going?]. Aktuelle Urol. 2022 Jun;53(3):231-239. German. doi: 10.1055/a-1702-8150. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35231939.

50: Oerther B, Sigle A, Franiel T, Teichgräber U, Bamberg F, Gratzke C, Benndorf M. More Than Detection of Adenocarcinoma - Indications and Findings in Prostate MRI in Benign Prostatic Disorders. Rofo. 2022 May;194(5):481-490. English. doi: 10.1055/a-1719-1463. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081650.

51: Yilmaz M, Esser J, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Miernik A. Safety and Efficacy of Laser Enucleation of the Prostate in Elderly Patients - A Narrative Review. Clin Interv Aging. 2022 Jan 8;17:15-33. doi: 10.2147/CIA.S347698. PMID: 35035216; PMCID: PMC8754464.

52: Binder N, Franz J, Sigle A, Gratzke C, Miernik A. Lernen aus Kodierungsdaten – chirurgische Behandlung des benignen Prostatasyndroms : Big Data bei N40-Diagnose [Learning from coding data-surgical treatment of benign prostatic syndrome : Big data for BPS]. Urologe A. 2022 Feb;61(2):149-159. German. doi: 10.1007/s00120-021-01739-7. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34950966.

53: Pichler T, Marten-Mittag B, Hermelink K, Telzerow E, Frank T, Ackermann U, Belka C, Combs SE, Gratzke C, Gschwend J, Harbeck N, Heinemann V, Herkommer K,

Kiechle M, Mahner S, Pigorsch S, Rauch J, Stief C, Mumm F, Heußner P, Herschbach P, Dinkel A. Distress in hospitalized cancer patients: Associations with personality traits, clinical and psychosocial characteristics. *Psychooncology*. 2022 May;31(5):770-778. doi: 10.1002/pon.5861. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34894364.

54: Struck JP, Schnoor M, Schulze A, Hupe MC, Ozimek T, Oppolzer IA, Schnabel MJ, Burger M, Darr C, Gruenwald V, Hadaschik B, Weinke M, Kuebler H, Klockenbusch JC, Grabbert MT, Gratzke C, Kramer MW, Katalinic A, Merseburger AS. Impact of COVID-19 crisis on medical care of patients with metastasized uro-oncologic disease under systemic cancer therapy: a multicenter study in German university hospitals. *World J Urol*. 2022 Feb;40(2):409-418. doi: 10.1007/s00345-021-03868-2. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34850270; PMCID: PMC8631559.

55: Yilmaz M, Toprak T, Suarez-Ibarrola R, Sigle A, Gratzke C, Miernik A. Incidental prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate-A narrative review. *Andrologia*. 2022 Apr;54(3):e14332. doi: 10.1111/and.14332. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34837229.

56: Zamboglou C, Spohn SKB, Adebahr S, Huber M, Kirste S, Sprave T, Gratzke C, Chen RC, Carl EG, Weber WA, Mix M, Benndorf M, Wiegel T, Baltas D, Jenkner C, Grosu AL. PSMA-PET/MRI-Based Focal Dose Escalation in Patients with Primary Prostate Cancer Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy (HypoFocal-SBRT): Study Protocol of a Randomized, Multicentric Phase III Trial. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 18;13(22):5795. doi: 10.3390/cancers13225795. PMID: 34830950; PMCID: PMC8616152.

57: Franz J, Suarez-Ibarrola R, Schoeb DS, Gratzke C, Miernik A. Minimal-invasive Therapieoptionen zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms [Minimally invasive treatment options for the management of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A*. 2021 Dec;60(12):1601-1611. German. doi: 10.1007/s00120-021-01702-6. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739566.

58: Walther T, Farin E, Boeker M, Prokosch HU, Binder H, Praus F, Ploner N,

Fichtner UA, Horki P, Haeuslschmid R, Seuchter S, Gratzke C, Schoenthaler M. RECUR – Aufbau eines automatisierten digitalen Registers für Patient*innen mit rezidivierenden Steinen des oberen Harntraktes [RECUR - Establishment of An Automated Digital Registry for Patients with Recurrent Stones in the Upper Urinary Tract]. Gesundheitswesen. 2021 Nov;83(S 01):S27-S32. German. doi: 10.1055/a-1651-0311. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34731890.

59: Kraft L, Yilmaz M, Petzold R, Gratzke C, Suarez-Ibarrola R, Miernik A. Dusting Efficiency of a Novel Pulsed Thulium:Yttrium Aluminum Garnet Laser <i>vs</i> a Thulium Fiber Laser. J Endourol. 2022 Feb;36(2):259-265. doi: 10.1089/end.2021.0441. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34693738.

60: Yilmaz M, Esser J, Kraft L, Petzold R, Sigle A, Gratzke C, Suarez-Ibarrola R, Miernik A. Experimental ex-vivo performance study comparing a novel, pulsed thulium solid-state laser, chopped thulium fibre laser, low and high-power holmium:YAG laser for endoscopic enucleation of the prostate. World J Urol. 2022 Feb;40(2):601-606. doi: 10.1007/s00345-021-03825-z. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34477954; PMCID: PMC8921029.

61: Hein S, Petzold R, Suarez-Ibarrola R, Schoenthaler M, Gratzke C, Miernik A. Thermal effects of thulium: YAG laser treatment of the prostate-an in vitro study. World J Urol. 2022 Jan;40(1):161-167. doi: 10.1007/s00345-021-03805-3. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34476596; PMCID: PMC8813676.

62: Reichelt AC, Dressler FF, Gratzke C, Miernik A, Schoeb DS. Evaluation of functional parameters, patient-reported outcomes and workload related to continuous urinary bladder irrigation after transurethral surgery. Transl Androl Urol. 2021 Jul;10(7):2921-2928. doi: 10.21037/tau-21-165. PMID: 34430394; PMCID: PMC8350243.

63: Miernik A, Fritzsche J, Libutzki B, Malka V, Kilemnik I, Mohebbi D, May M, Gratzke C, Suarez-Ibarrola R. Real-world data and treatment patterns of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in

Germany: an observational study using health insurance claims data. *World J Urol.* 2021 Dec;39(12):4381-4388. doi: 10.1007/s00345-021-03787-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292368.

64: Masilamani AP, Fischer A, Schultze-Seemann S, Kuckuck I, Wolf I, Dressler FF, Gratzke C, Wolf P. Epidermal Growth Factor Based Targeted Toxin for the Treatment of Bladder Cancer. *Anticancer Res.* 2021 Aug;41(8):3741-3746. doi: 10.21873/anticancerres.15165. PMID: 34281832.

65: Kohl T, Sigle A, Kuru T, Salem J, Rolfs H, Kowalke T, Suarez-Ibarrola R, Michaelis J, Binder N, Jilg CA, Miernik A, Grabbert MT, Schultze-Seemann W, Gratzke C, Porres D. Comprehensive analysis of complications after transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis: results of a multicenter trial with 30 days' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Feb;25(2):264-268. doi: 10.1038/s41391-021-00423-3. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34267332; PMCID: PMC9184280.

66: Wolf P, Alzubi J, Gratzke C, Cathomen T. The potential of CAR T cell therapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2021 Sep;18(9):556-571. doi: 10.1038/s41585-021-00488-8. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34239139.

67: Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Feb;25(2):256-263. doi: 10.1038/s41391-021-00417-1. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34230616; PMCID: PMC9184264.

68: Tamalunas A, Sauckel C, Ciotkowska A, Rutz B, Wang R, Huang R, Li B, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Lenalidomide and pomalidomide inhibit growth of prostate stromal cells and human prostate smooth muscle contraction. *Life Sci.* 2021 Sep 15;281:119771. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119771. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186051.

69: Kozikowski M, Suarez-Ibarrola R, Osiecki R, Bilski K, Gratzke C, Shariat SF, Miernik A, Dobruch J. Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022 May;8(3):728-738. doi: 10.1016/j.euf.2021.05.005. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34099417.

70: Sigle A, Jilg CA, Kuru TH, Binder N, Michaelis J, Grabbert M, Schultze-Seemann W, Miernik A, Gratzke C, Benndorf M, Suarez-Ibarrola R. Evaluation of the Ginsburg Scheme: Where Is Significant Prostate Cancer Missed? *Cancers (Basel)*. 2021 May 20;13(10):2502. doi: 10.3390/cancers13102502. PMID: 34065418; PMCID: PMC8160743.

71: von Büren M, Rodler S, Wiesenhütter I, Schröder F, Buchner A, Stief C, Gratzke C, Wülfing C, von Büren J. Digital Real-world Data Suggest Patient Preference for Tadalafil over Sildenafil in Patients with Erectile Dysfunction. *Eur Urol Focus*. 2022 May;8(3):794-802. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.019. Epub 2021 May 15. PMID: 34006491.

72: Kriegmair MC, Hein S, Schoeb DS, Zappe H, Suárez-Ibarrola R, Waldbillig F, Gruene B, Pohlmann PF, Praus F, Wilhelm K, Gratzke C, Miernik A, Bolenz C. Erratum zu: Erweiterte Bildgebung in der urologischen Endoskopie. *Urologe A*. 2021 May;60(5):645-646. German. doi: 10.1007/s00120-021-01521-9. Erratum for: *Urologe A*. 2021 Jan;60(1):8-18. PMID: 33877381.

73: Grabbert M, Sigle A, Lang L, Büren MV, Mix M, Zamboglou C, Gratzke C, Schultze-Seemann W, Jilg CA. Long-term Clinical Outcomes of Repeat Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Case Series. *Eur Urol Focus*. 2022 Mar;8(2):425-430. doi: 10.1016/j.euf.2021.03.025. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33858813.

74: Franz J, Suarez-Ibarrola R, Pütz P, Sigle A, Lusuadi L, Netsch C, Leirich K, Herrmann TRW, Gratzke C, Miernik A. Morcellation After Endoscopic Enucleation of the Prostate: Efficiency and Safety of Currently Available Devices. *Eur Urol*

Focus. 2022 Mar;8(2):532-544. doi: 10.1016/j.euf.2021.03.021. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33858810.

75: Dressler FF, Gratzke C, Miernik A, Schoeb DS. Track and Teach: Identifying Key Movement Patterns in Endoscopic Transurethral Enucleation of the Prostate. Urol Int. 2021;105(9-10):835-845. doi: 10.1159/000514596. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853083.

76: Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, Praus F, Miernik A, Gratzke C, Alpers GW, Kriegmair M, Michel MS. Erratum zu: Empowerment für unsere Patienten. Gelebte Innovation im urologischen Alltag. Urologe A. 2021 Apr;60(4):521-522. German. doi: 10.1007/s00120-021-01449-0. Erratum for: Urologe A. 2021 Jan;60(1):45-51. PMID: 33835208.

77: Suarez-Ibarrola R, Sigle A, Eklund M, Eberli D, Miernik A, Benndorf M, Bamberg F, Gratzke C. Artificial Intelligence in Magnetic Resonance Imaging-based Prostate Cancer Diagnosis: Where Do We Stand in 2021? Eur Urol Focus. 2022 Mar;8(2):409-417. doi: 10.1016/j.euf.2021.03.020. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773964.

78: Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Pudimat M, Michaelis J, Jilg CA, Miernik A, Grabbert MT, Schultze-Seemann W, Gratzke C, Schlager D. Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. Urol Oncol. 2021 Nov;39(11):782.e1-782.e5. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.016. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33736977.

79: Tamalunas A, Sauckel C, Ciotkowska A, Rutz B, Wang R, Huang R, Li B, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Inhibition of human prostate stromal cell growth and smooth muscle contraction by thalidomide: A novel remedy in LUTS? Prostate. 2021 May;81(7):377-389. doi: 10.1002/pros.24114. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33687083.

80: Suarez-Ibarrola R, Basulto-Martinez M, Sigle A, Abufaraj M, Gratzke C,

Miernik A. Is There an Oncological Benefit of Performing Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Penile Cancer and Inguinal Lymph Node Metastasis? J Clin Med. 2021 Feb 13;10(4):754. doi: 10.3390/jcm10040754. PMID: 33668548; PMCID: PMC7918086.

81: Mix M, Schultze-Seemann W, von Büren M, Sigle A, Omrane MA, Grabbert MT, Werner M, Gratzke C, Meyer PT, Jilg CA. ^{99m}Tc-labelled PSMA ligand for radio-guided surgery in nodal metastatic prostate cancer: proof of principle. EJNMMI Res. 2021 Mar 4;11(1):22. doi: 10.1186/s13550-021-00762-1. PMID: 33661414; PMCID: PMC7933311.

82: Grabbert M, Seiler R, Gratzke C. Re: Intravesical Nadofaragene Firadenovec Gene Therapy for BCG-unresponsive Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Single-arm, Open-label, Repeat-dose Clinical Trial. Eur Urol. 2021 Jul;80(1):114. doi: 10.1016/j.eururo.2021.02.015. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33622578.

83: Miernik A, Gratzke C. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. Dtsch Arztebl Int. 2020 Dec 4;117(49):843-854. doi: 10.3238/arztebl.2020.0843. PMID: 33593479; PMCID: PMC8021971.

84: Rexer H, Gratzke C, Graefen M. Second-Line Therapie nach Versagen einer Next-generation-Hormontherapie (NHA) bei metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Aktuelle Urol. 2021 Feb;52(1):26-27. German. doi: 10.1055/a-1314-0212. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33525025.

85: Schoenthaler M, Hein S, Wilhelm K, Pohlmann PF, Praus F, Walther T, Schmoor C, Gratzke C, Miernik A. Feasibility of an Updated Randomised Controlled Trial on Surgical Urolithiasis Treatments: The Pilot Trial for the German Endoscopic versus Shock Wave Therapy Study (GESS). Eur Urol Focus. 2022 Jan;8(1):271-275. doi: 10.1016/j.euf.2021.01.001. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33500235.

86: Eder AC, Omrane MA, Stadlbauer S, Roscher M, Khoder WY, Gratzke C, Kopka K, Eder M, Meyer PT, Jilg CA, Ruf J. The PSMA-11-derived hybrid molecule PSMA-914

specifically identifies prostate cancer by preoperative PET/CT and intraoperative fluorescence imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jun;48(6):2057-2058. doi: 10.1007/s00259-020-05184-0. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33486568; PMCID: PMC8113185.

87: Malde S, Umbach R, Wheeler JR, Lytvyn L, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, Gravas S, Drake MJ, Guyatt GH, Tikkinen KAO. A Systematic Review of Patients' Values, Preferences, and Expectations for the Diagnosis and Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2021 Jun;79(6):796-809. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.019. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33461781.

88: Grabbert M, Gratzke C, Khoder WY, Katzenwadel A, Bauer RM. Inkontinenzchirurgie – Qualitätskriterien und strukturiertes Follow-up [Incontinence surgery-quality criteria and structured follow-up]. Urologe A. 2021 Feb;60(2):178-185. German. doi: 10.1007/s00120-020-01436-x. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443722.

89: Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, Mostafaei H, Schuettfort VM, Quhal F, Montorsi F, Amjadi M, Gratzke C, Shariat SF. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Urol. 2021 Apr;205(4):1018-1030. doi: 10.1097/JU.0000000000001584. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443457.

90: Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, Praus F, Miernik A, Gratzke C, Alpers GW, Kriegmair M, Michel MS. Empowerment für unsere Patienten : Gelebte Innovation im urologischen Alltag [Empowerment for our patients : Innovation in everyday urology]. Urologe A. 2021 Jan;60(1):45-51. German. doi: 10.1007/s00120-020-01415-2. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: Urologe A. 2021 Apr;60(4):521-522. PMID: 33331963.

91: Kramer M, Spohn SKB, Kiefer S, Ceci L, Sigle A, Oerther B, Schultze-Seemann

W, Gratzke C, Bock M, Bamberg F, Grosu AL, Benndorf M, Zamboglou C. Isotropic Expansion of the Intraprostatic Gross Tumor Volume of Primary Prostate Cancer Patients Defined in MRI-A Correlation Study With Whole Mount Histopathological Information as Reference. *Front Oncol.* 2020 Nov 23;10:596756. doi: 10.3389/fonc.2020.596756. PMID: 33330088; PMCID: PMC7719800.

92: Schoeb DS, Schwarz J, Hein S, Schlager D, Pohlmann PF, Frankenschmidt A, Gratzke C, Miernik A. Mixed reality for teaching catheter placement to medical students: a randomized single-blinded, prospective trial. *BMC Med Educ.* 2020 Dec 16;20(1):510. doi: 10.1186/s12909-020-02450-5. PMID: 33327963; PMCID: PMC7745503.

93: Schulte A, Kraft L, Walther T, Petzold R, Gratzke C, Miernik A. Innovative Lasertechnologien in der Harnsteintherapie : Ein Wandel zu schonenderen Methoden mit hoher Patientensicherheit [Innovative laser technologies in the treatment of urolithiasis : A change to more gentle methods with increased patient safety]. *Urologe A.* 2021 Jan;60(1):19-26. German. doi: 10.1007/s00120-020-01409-0. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315134.

94: Kriegmair MC, Hein S, Schoeb DS, Zappe H, Suárez-Ibarrola R, Waldbillig F, Gruene B, Pohlmann PF, Praus F, Wilhelm K, Gratzke C, Miernik A, Bolenz C. Erweiterte Bildgebung in der urologischen Endoskopie [Enhanced imaging in urological endoscopy]. *Urologe A.* 2021 Jan;60(1):8-18. German. doi: 10.1007/s00120-020-01400-9. Epub 2020 Dec 10. Erratum in: *Urologe A.* 2021 May;60(5):645-646. PMID: 33301070.

95: Weinhold P, Villa L, Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Castiglione F, Montorsi F, Hedlund P. The transient receptor potential A1 ion channel (TRPA1) modifies in vivo autonomous ureter peristalsis in rats. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):147-157. doi: 10.1002/nau.24579. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232544.

96: Zamboglou C, Bettermann AS, Gratzke C, Mix M, Ruf J, Kiefer S, Jilg CA, Benndorf M, Spohn S, Fassbender TF, Bronsert P, Chen M, Guo H, Wang F, Qiu X,

Grosu AL. Uncovering the invisible-prevalence, characteristics, and radiomics feature-based detection of visually undetectable intraprostatic tumor lesions in ⁶⁸GaPSMA-11 PET images of patients with primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;48(6):1987-1997. doi: 10.1007/s00259-020-05111-3. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33210239; PMCID: PMC8113179.

97: Schmidt Hegemann NS, Rogowski P, Eze C, Schäfer C, Stief C, Lang S, Spohn S, Steffens R, Li M, Gratzke C, Schultze-Seemann W, Ilhan H, Fendler WP, Bartenstein P, Ganswindt U, Buchner A, Grosu AL, Belka C, Meyer PT, Kirste S, Zamboglou C. Outcome After ⁶⁸Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 16;12(11):3395. doi: 10.3390/cancers12113395. PMID: 33207785; PMCID: PMC7698293.

98: Kostyszyn D, Fechter T, Bartl N, Grosu AL, Gratzke C, Sigle A, Mix M, Ruf J, Fassbender TF, Kiefer S, Bettermann AS, Nicolay NH, Spohn S, Kramer MU, Bronsert P, Guo H, Qiu X, Wang F, Henkenberens C, Werner RA, Baltas D, Meyer PT, Derlin T, Chen M, Zamboglou C. Intraprostatic Tumor Segmentation on PSMA PET Images in Patients with Primary Prostate Cancer with a Convolutional Neural Network. *J Nucl Med*. 2021 Jun 1;62(6):823-828. doi: 10.2967/jnumed.120.254623. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33127624; PMCID: PMC8729869.

99: Hein S, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Miernik A. Therapy-Refractory Matrix Staghorn in a Kidney Transplant Recipient: Endoscopic Percutaneous Morcellation as a Novel Treatment Option. *J Endourol Case Rep*. 2020 Sep 17;6(3):209-212. doi: 10.1089/cren.2020.0008. PMID: 33094164; PMCID: PMC7572181.

100: Khoder WY, Grabbert M, Sigle A, Astheimer S, Vallo S, Gratzke C. Retrospective Evaluation of the Clinical Values of Minimally Invasive Marsupialization of Symptomatic Giant Renal Cysts. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021 Mar;31(3):279-283. doi: 10.1089/lap.2020.0415. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33074753.

101: Frew IJ, Timmers HTM, Schüle R, Gratzke C. The complex genetics of epigenetics in urothelial carcinomas. *Nat Rev Urol*. 2020 Dec;17(12):655-656. doi: 10.1038/s41585-020-00386-5. PMID: 33037422.

102: Suarez-Ibarrola R, Miernik A, Gratzke C, Schoeb DS. Reasons for new MIS. Let's be fair: iTIND, Urolift and Rezūm. *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2315-2327. doi: 10.1007/s00345-020-03453-z. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960328; PMCID: PMC8332552.

103: Suarez-Ibarrola R, Braun L, Pohlmann PF, Becker W, Bergmann A, Gratzke C, Miernik A, Wilhelm K. Metabolic Imaging of Urothelial Carcinoma by Simultaneous Autofluorescence Lifetime Imaging (FLIM) of NAD(P)H and FAD. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Feb;19(1):e31-e36. doi: 10.1016/j.clgc.2020.07.005. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32771335.

104: Grabbert M, Bauer RM, Hüscher T, Kretschmer A, Kirschner-Hermanns R, Anding R, Brehmer B, Naumann CM, Queissert F, Khoder WY, Gratzke C, Hofmann T, Haferkamp A, Huebner WA. Patient Selection in Surgical Centers of Expertise in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Male Urinary Stress Incontinence. *Urol Int*. 2020;104(11-12):902-907. doi: 10.1159/000509444. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32712608.

105: Grabbert M, Hüscher T, Kretschmer A, Kirschner-Hermanns R, Anding R, Brehmer B, Naumann CM, Queissert F, Loertzer H, Khoder W, Gratzke C, Hofmann T, Huebner W, Haferkamp A, Bauer RM. Secondary Sling Implantation after Failure of Primary Surgical Treatment for Male Stress Urinary Incontinence: A Retrospective Study. *Urol Int*. 2020;104(7-8):625-630. doi: 10.1159/000508585. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541144.

106: Krauss T, Engel H, Jilg CA, Gratzke C, Bamberg F, Benndorf M. MRI phenotype of the prostate: Transition zone radiomics analysis improves explanation of prostate-specific antigen (PSA) serum level compared to volume measurement alone. *Eur J Radiol*. 2020 Aug;129:109063. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109063. Epub

2020 May 12. PMID: 32516697.

107: Suarez-Ibarrola R, Kriegmair M, Waldbillig F, Grüne B, Negassi M, Parupalli U, Schmitt A, Reiterer A, Müller C, Scheurer A, Baur S, Klein K, Fallert JA, Mündermann L, Yoganathan J, Probst M, Ihle P, Bobic N, Schumm T, Rehn H, Betke A, Graurock M, Forrer M, Gratzke C, Miernik A, Hein S. A novel endoimaging system for endoscopic 3D reconstruction in bladder cancer patients. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022 Jan;31(1):34-41. doi: 10.1080/13645706.2020.1761833. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32491933.

108: Suarez-Ibarrola R, Basulto-Martinez M, Heinze A, Gratzke C, Miernik A. Radiomics Applications in Renal Tumor Assessment: A Comprehensive Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020 May 28;12(6):1387. doi: 10.3390/cancers12061387. PMID: 32481542; PMCID: PMC7352711.

109: Schlager D, Obaid MA, Hein S, Wilhelm K, Schönthaler M, Gratzke C, Miernik A, Schoeb DS. Current Disposable Ureteroscopes: Performance and Limitations in a Standardized Kidney Model. *J Endourol*. 2020 Oct;34(10):1015-1020. doi: 10.1089/end.2020.0185. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32475165.

110: Li B, Wang X, Wang R, Rutz B, Ciotkowska A, Gratzke C, Herlemann A, Spek A, Tamalunas A, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of neurogenic and thromboxane A₂-induced human prostate smooth muscle contraction by the integrin $\alpha 2 \beta 1$ inhibitor BTT-3033 and the integrin-linked kinase inhibitor Cpd22. *Prostate*. 2020 Aug;80(11):831-849. doi: 10.1002/pros.23998. Epub 2020 May 25. PMID: 32449814.

111: Waldbillig F, von Rohr L, Nientiedt M, Grüne B, Hein S, Suarez-Ibarrola R, Miernik A, Gratzke C, Ritter M, Kriegmair MC. Preclinical and Clinical Evaluation of a Novel, Variable-View, Rigid Endoscope for Female Cystoscopy. *Urology*. 2020 Aug;142:231-236. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.094. Epub 2020 May 8. PMID: 32389818.

112: Spohn S, Jaegle C, Fassbender TF, Sprave T, Gkika E, Nicolay NH, Bock M, Ruf J, Benndorf M, Gratzke C, Grosu AL, Zamboglou C. Intraindividual comparison between ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT and mpMRI for intraprostatic tumor delineation in patients with primary prostate cancer: a retrospective analysis in 101 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Nov;47(12):2796-2803. doi: 10.1007/s00259-020-04827-6. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32342192; PMCID: PMC7567709.

113: Li B, Yu Q, Wang R, Gratzke C, Wang X, Spek A, Herlemann A, Tamalunas A, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of Female and Male Human Detrusor Smooth Muscle Contraction by the Rac Inhibitors EHT1864 and NSC23766. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 7;11:409. doi: 10.3389/fphar.2020.00409. PMID: 32317972; PMCID: PMC7154109.

114: Chys B, Devos G, Everaerts W, Albersen M, Moris L, Claessens F, De Meerleer G, Haustermans K, Briganti A, Chlosta P, Gontero P, Graefen M, Gratzke C, Karnes RJ, Kneitz B, Marchioro G, Salas RS, Spahn M, Tombal B, Van Der Poel H, Walz J, Van Poppel H, Joniau S. Preoperative Risk-Stratification of High-Risk Prostate Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol*. 2020 Mar 6;10:246. doi: 10.3389/fonc.2020.00246. PMID: 32211317; PMCID: PMC7068909.

115: Suarez-Ibarrola R, Hein S, Farin E, Waldbillig F, Kriegmair MC, Ritter M, Klingler HC, Herrmann TRW, Gratzke C, Miernik A. Current Standards in the Endoscopic Management of Bladder Cancer: A Survey Evaluation among Urologists in German-Speaking Countries. *Urol Int*. 2020;104(5-6):410-416. doi: 10.1159/000506653. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32209791.

116: Hein S, Wilhelm K, Miernik A, Schoenthaler M, Suarez-Ibarrola R, Gratzke C, Salem J, Karapanos L, Netsch C, Becker B, Secker A, Veser J, Neisius A, Fritsche HM, Schnabel MJ. Radiation exposure during retrograde intrarenal surgery (RIRS): a prospective multicenter evaluation. *World J Urol*. 2021 Jan;39(1):217-224. doi: 10.1007/s00345-020-03160-9. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200411; PMCID: PMC7858553.

117: Suarez-Ibarrola R, Zengerling F, Haccius M, Lebentrau S, Schmid HP, Bier M,

Lenart S, Distler FA, Resch I, Oelschläger M, May M, Bolenz C, Gratzke C, Miernik A, Wakileh GA. Adherence to European Association of Urology and National Comprehensive Cancer Network Guidelines Criteria for Inguinal and Pelvic Lymph Node Dissection in Penile Cancer Patients-A Survey Assessment in German-speaking Countries on Behalf of the European Prospective Penile Cancer Study Group. *Eur Urol Focus*. 2021 Jul;7(4):843-849. doi: 10.1016/j.euf.2020.02.005. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32089496.

118: Schöb DS, Reichelt AC, Gross AJ, Abt D, Miernik A, Gratzke C. Neue operative Techniken zur Therapie des benignen Prostatasyndroms [Novel surgical techniques for treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A*. 2020 Mar;59(3):347-358. German. doi: 10.1007/s00120-020-01149-1. PMID: 32072200.

119: Li D, Suarez-Ibarrola R, Choi E, Jeong M, Gratzke C, Miernik A, Fischer P, Qiu T. Soft Phantom for the Training of Renal Calculi Diagnostics and Lithotripsy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019 Jul;2019:3716-3719. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856426. PMID: 31946682.

120: Corona G, Salvi M, Sebastianelli A, Bossa R, Vignozzi L, Maggi M, De Nunzio C, Serni S, Gratzke C, Gravas S, Gacci M. Role of prostate specific antigen and prostate specific antigen density as biomarkers for medical and surgical treatment response in men with lower urinary tract symptoms. *Minerva Urol Nefrol*. 2020 Apr;72(2):135-143. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03585-9. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31920062.

121: Wang X, Wang Y, Gratzke C, Sterr C, Yu Q, Li B, Strittmatter F, Herlemann A, Tamalunas A, Rutz B, Ciotkowska A, Waidelich R, Liu C, Stief CG, Hennenberg M. Ghrelin Aggravates Prostate Enlargement in Rats with Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia, Stromal Cell Proliferation, and Smooth Muscle Contraction in Human Prostate Tissues. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 22;2019:4748312. doi: 10.1155/2019/4748312. PMID: 31885795; PMCID: PMC6893282.

122: Todenhöfer T, Gratzke C. Re: Prostate-specific Membrane Antigen

Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):559-560. doi: 10.1016/j.eururo.2019.12.012. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874727.

123: Praus F, Gratzke C, Miernik A. Aquablation vs. transurethrale Resektion der Prostata bei benigner Prostatahyperplasie: Einjahresergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie [One-year randomized controlled trial outcomes after aquablation and transurthral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms]. Urologe A. 2020 Feb;59(2):189-191. German. doi: 10.1007/s00120-019-01097-5. PMID: 31858165.

124: Betschart P, Pratsinis M, Müllhaupt G, Rechner R, Herrmann TR, Gratzke C, Schmid HP, Zumstein V, Abt D. Information on surgical treatment of benign prostatic hyperplasia on YouTube is highly biased and misleading. BJU Int. 2020 Apr;125(4):595-601. doi: 10.1111/bju.14971. PMID: 31834973.

125: Distler FA, Pahernik S, Gakis G, Hutterer G, Lebentrau S, Rink M, Nuhn P, Brookman-May S, Burger M, Gratzke C, Wolff I, May M. Adherence to the EAU guideline recommendations for systemic chemotherapy in penile cancer: results of the E-PROPS study group survey. World J Urol. 2020 Oct;38(10):2523-2530. doi: 10.1007/s00345-019-03052-7. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31834472.

126: Grabbert M, Khoder WY, Gratzke C, Paffenholz P, Salem J, Bauer RM. Comprehensive analysis of Twitter activity on #Incontinence. Neurourol Urodyn. 2020 Jan;39(1):440-446. doi: 10.1002/nau.24227. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31746478.

127: Suarez-Ibarrola R, Hein S, Reis G, Gratzke C, Miernik A. Current and future applications of machine and deep learning in urology: a review of the literature on urolithiasis, renal cell carcinoma, and bladder and prostate cancer. World J Urol. 2020 Oct;38(10):2329-2347. doi: 10.1007/s00345-019-03000-5. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691082.

128: Waldbillig F, Hein S, Grüne B, Suarez-Ibarrola R, Liatsikos E, Salomon G, Reiterer A, Gratzke C, Miernik A, Kriegmair MC, Ritter M. Current European Trends in Endoscopic Imaging and Transurethral Resection of Bladder Tumors. J Endourol. 2020 Mar;34(3):312-321. doi: 10.1089/end.2019.0651. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31617417.

129: Suarez-Ibarrola R, Bach T, Hein S, Cocci A, Russo GI, Herrmann TRW, Gratzke C, Miernik A. Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review. World J Urol. 2020 May;38(5):1147-1163. doi: 10.1007/s00345-019-02959-5. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31559476.

130: Choi E, Adams F, Palagi S, Gengenbacher A, Schlager D, Müller PF, Gratzke C, Miernik A, Fischer P, Qiu T. A High-Fidelity Phantom for the Simulation and Quantitative Evaluation of Transurethral Resection of the Prostate. Ann Biomed Eng. 2020 Jan;48(1):437-446. doi: 10.1007/s10439-019-02361-7. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535249; PMCID: PMC6928096.

131: Schoeb DS, Wullich B, Dürschmied D, Heimbach B, Heupel-Reuter M, Gross AJ, Wilhelm K, Gratzke C, Miernik A. Therapie des benignen Prostatasyndroms beim geriatrischen Patienten – Anwendung und Limitation medizinischer Leitlinien [Treatment of benign prostatic hyperplasia in geriatric patients-use and limitations of existing guidelines]. Urologe A. 2019 Sep;58(9):1029-1038. German. doi: 10.1007/s00120-019-0988-0. PMID: 31451881.

132: Bettermann AS, Zamboglou C, Kiefer S, Jilg CA, Spohn S, Kranz-Rudolph J, Fassbender TF, Bronsert P, Nicolay NH, Gratzke C, Bock M, Ruf J, Benndorf M, Grosu AL. [⁶⁸Ga-]PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard - Implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. Radiother Oncol. 2019 Dec;141:214-219. doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.005. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31431366.

133: Gratzke C, Chapple C, Mueller ER, Robinson D, Rolland C, Staskin D, Stoelzel M, Maanen RV, Siddiqui E. Efficacy and Safety of Combination Pharmacotherapy for Patients with Overactive Bladder: A Rapid Evidence Assessment. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):767-779. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.010. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31416636.

134: Khoder WY, Gratzke C, Kretschmer A, Becker A, Stief C. Robotic-assisted Excision of Giant Prostatic Utricular Cysts: Technique, Outcomes and Follow-up. *Surg Technol Int*. 2019 Nov 10;35:43-47. PMID: 31373378.

135: Pichler T, Dinkel A, Marten-Mittag B, Hermelink K, Telzerow E, Ackermann U, Belka C, Combs SE, Gratzke C, Gschwend J, Harbeck N, Heinemann V, Herkommer K, Kiechle M, Mahner S, Pigorsch S, Rauch J, Stief C, Beckmann J, Heußner P, Herschbach P. Factors associated with the decline of psychological support in hospitalized patients with cancer. *Psychooncology*. 2019 Oct;28(10):2049-2059. doi: 10.1002/pon.5191. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31368613.

136: Martini A, Gandaglia G, Karnes RJ, Zaffuto E, Bianchi M, Gontero P, Chlosta P, Gratzke C, Graefen M, Tilki D, Cucchiara V, Mirone V, Kneitz B, Sanchez Salas R, Van Der Poel H, Tombal B, Spahn M, Joniau TS, Montorsi F, Briganti A; European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research group (EMPaCT). Defining the Most Informative Intermediate Clinical Endpoints for Predicting Overall Survival in Patients Treated with Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 Jul;2(4):456-463. doi: 10.1016/j.euo.2018.12.002. Epub 2018 Dec 24. PMID: 31277783.

137: Yu Q, Gratzke C, Wang R, Li B, Kuppermann P, Herlemann A, Tamalunas A, Wang Y, Rutz B, Ciotkowska A, Wang X, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. A NAV2729-sensitive mechanism promotes adrenergic smooth muscle contraction and growth of stromal cells in the human prostate. *J Biol Chem*. 2019 Aug 9;294(32):12231-12249. doi: 10.1074/jbc.RA119.007958. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243101; PMCID: PMC6690707.

138: Speakman MJ, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Mamoulakis C, Herrmann TRW, Omar MI, Rieken M, Tikkinen KAO, Gravas S. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? *Eur Urol Focus*. 2019 May;5(3):351-356. doi: 10.1016/j.euf.2019.05.014. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31204291.

139: Gratzke C, Bschiepfer T. Das benigne Prostatasyndrom – Aspekte zur täglichen Praxis [Male LUTS - Considerations for Clinical Practice]. *Urologe A*. 2019 Mar;58(3):237. German. doi: 10.1007/s00120-019-0890-9. PMID: 30868198.

140: Yu Q, Gratzke C, Wang Y, Wang X, Li B, Strittmatter F, Herlemann A, Wang R, Tamalunas A, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. New strategies for inhibition of non-adrenergic prostate smooth muscle contraction by pharmacologic intervention. *Prostate*. 2019 May;79(7):746-756. doi: 10.1002/pros.23780. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30811062.

141: Magistro G, Stief CG, Gratzke C. Neue minimal-invasive Therapie des benignen Prostatasyndroms [Novel minimally invasive treatment options for male lower urinary tract symptom]. *Urologe A*. 2019 Mar;58(3):254-262. German. doi: 10.1007/s00120-019-0876-7. PMID: 30790004.

142: Karavitakis M, Kyriazis I, Omar MI, Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Madersbacher S, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO, Yuan Y, Mamoulakis C. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):788-798. doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.046. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30773327.

143: Gratzke C, Siddiqui E. Reply to So-Ryoung Lee, Byoung-Won Park, and Jae Heon Kim's Letter to the Editor re: Christian Gratzke, Rob van Maanen, Christopher Chapple, et al. Long-term Safety and Efficacy of Combined Mirabegron and Solifenacin Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol* 2018;74:501-9. *Eur*

Urol. 2019 Mar;75(3):e59-e60. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.001. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30773205.

144: Mueller ER, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, Stoelzel M, Yoon SJ, Al-Shukri S, Rechberger T, Gratzke C. Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: a prespecified analysis from the randomized, phase III SYNERGY II study. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):779-792. doi: 10.1002/nau.23919. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30644570; PMCID: PMC6850571.

145: Pohlmann PF, Kunzelmann M, Wilhelm K, Miernik A, Gratzke C, Jud A, Pisarski P, Jänigen B. Magnetic Ureteral Stents Are Feasible in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Int J Organ Transplant Med*. 2019;10(4):162-166. PMID: 33312460; PMCID: PMC7722514.

146: Westhofen T, Magistro G, Stief C, Gratzke C. Das UroLift® System in der Behandlung des benignen Prostata-Syndroms (BPS) [The UroLift® system for treatment of the benign prostatic syndrome (BPS)]. *Aktuelle Urol*. 2018 Dec;49(6):515-518. German. doi: 10.1055/a-0759-9185. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30522162.

147: Strittmatter F, Gratzke C, Stief C. Urologische Patienten haben in vielen Bereichen profitiert [Urology - what are the most important trends over the last decade?]. *MMW Fortschr Med*. 2018 Nov;160(Suppl 3):99-102. German. doi: 10.1007/s15006-018-1134-4. PMID: 30421185.

148: Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, Shariat S, Battaglia A, Everaerts W, Joniau S, Van Poppel H, Rajarubendra N, Gill IS, Larcher A, Mottrie A, Schmautz M, Heidenreich A, Kalz A, Osmonov D, Juenemann KP, Herlemann A, Gratzke C, Stief C, Montorsi F, Briganti A. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):176-183. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.009. Epub 2018 Oct 6.

PMID: 30301694; PMCID: PMC9084635.

149: Sievert KD, Schonthal M, Berges R, Toomey P, Drager D, Herlemann A, Miller F, Wetterauer U, Volkmer B, Gratzke C, Amend B. Minimally invasive prostatic urethral lift (PUL) efficacious in TURP candidates: a multicenter German evaluation after 2 years. *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1353-1360. doi: 10.1007/s00345-018-2494-1. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30283994; PMCID: PMC6620255.

150: Beck V, Schlenker B, Herlemann A, Apfelbeck M, Buchner A, Gratzke C, Stief CG, Tritschler S. The increase of stage, grading, and metastases in patients undergoing radical prostatectomy during the last decade. *World J Urol.* 2019 Jun;37(6):1103-1109. doi: 10.1007/s00345-018-2487-0. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30225798.

151: Magistro G, Westhofen T, Stief C, Gratzke C. Neue minimalinvasive Therapieoptionen des benignen Prostatasyndroms [Novel minimally invasive treatment options for male lower urinary tract symptoms]. *Aktuelle Urol.* 2018 Aug;49(4):339-345. German. doi: 10.1055/a-0636-3798. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086592.

152: Kretschmer A, Gratzke C. Belastungsinkontinenz nach operativer Therapie einer benignen Prostatahyperplasie: Konservative und operative Therapieoptionen [Therapeutic options for stress urinary incontinence following surgery for benign prostate enlargement]. *Aktuelle Urol.* 2018 Aug;49(4):334-338. German. doi: 10.1055/a-0642-1701. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086591.

153: Westhofen T, Magistro G, Stief C, Gratzke C. Die medikamentöse Therapie des BPS [Pharmacological treatment of BPS]. *Aktuelle Urol.* 2018 Aug;49(4):328-333. German. doi: 10.1055/a-0649-0702. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086590.

154: Gratzke C. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese und Therapie des Benigen Prostata-Syndroms (BPS). *Aktuelle Urol.* 2018 Aug;49(4):289. German. doi: 10.1055/a-0603-0967. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086579.

155: Hennenberg M, Kuppermann P, Yu Q, Herlemann A, Tamalunas A, Wang Y, Rutz B, Ciotkowska A, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C. Inhibition of Prostate Smooth Muscle Contraction by Inhibitors of Polo-Like Kinases. *Front Physiol.* 2018 Jun 15;9:734. doi: 10.3389/fphys.2018.00734. PMID: 29962965; PMCID: PMC6013909.

156: Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, Ridder A, Stoelzel M, Pairedy A, Yoon SJ, Al-Shukri S, Rechberger T, Mueller ER. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018 Oct;74(4):501-509. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.005. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29866467.

157: Thomas D, Chung C, Zhang Y, Te A, Gratzke C, Woo H, Chughtai B. Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success. *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6):1101-1104. doi: 10.1016/j.euf.2018.05.007. Epub 2018 May 25. PMID: 29804815.

158: Yu Q, Gratzke C, Wang Y, Herlemann A, Strittmatter F, Rutz B, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of prostatic smooth muscle contraction by the inhibitor of G protein-coupled receptor kinase 2/3, CMPD101. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jul 15;831:9-19. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.022. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29698717.

159: Walther S, Strittmatter F, Hennenberg M, Gratzke C, Stief CG, Roosen A. Adreno-muscarinic synergy in the male human urinary outflow tract. *Neurourol Urodyn.* 2018 Sep;37(7):2128-2134. doi: 10.1002/nau.23578. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29675856.

160: Noweski A, Roosen A, Lebda S, Barret E, Emberton M, Benzaghrou F, Apfelbeck M, Gaillac B, Gratzke C, Stief C, Azzouzi AR. Medium-term Follow-up of Vascular-targeted Photodynamic Therapy of Localized Prostate Cancer Using TOOKAD Soluble WST-11 (Phase II Trials). *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6):1022-1028. doi:

10.1016/j.euf.2018.04.003. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29661587.

161: White WB, Chapple C, Gratzke C, Herschorn S, Robinson D, Frankel J, Ridder A, Stoelzel M, Pairedy A, van Maanen R, Weber MA. Cardiovascular Safety of the β_{3} -Adrenoceptor Agonist Mirabegron and the Antimuscarinic Agent Solifenacin in the SYNERGY Trial. *J Clin Pharmacol*. 2018 Aug;58(8):1084-1091. doi: 10.1002/jcph.1107. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29645285.

162: Gratzke C. All That Matters. *Eur Urol Focus*. 2017 Dec;3(6):517. doi: 10.1016/j.euf.2018.03.009. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606513.

163: Weber MA, Chapple CR, Gratzke C, Herschorn S, Robinson D, Frankel JM, Ridder AM, Stoelzel M, Pairedy A, van Maanen R, White WB. A strategy utilizing ambulatory monitoring and home and clinic blood pressure measurements to optimize the safety evaluation of noncardiovascular drugs with potential for hemodynamic effects: a report from the SYNERGY trial. *Blood Press Monit*. 2018 Jun;23(3):153-163. doi: 10.1097/MBP.0000000000000320. PMID: 29578880; PMCID: PMC5959217.

164: Yu Q, Gratzke C, Wang Y, Herlemann A, Sterr CM, Rutz B, Ciotkowska A, Wang X, Strittmatter F, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of human prostate smooth muscle contraction by the LIM kinase inhibitors, SR7826 and LIMKi3. *Br J Pharmacol*. 2018 Jun;175(11):2077-2096. doi: 10.1111/bph.14201. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29574791; PMCID: PMC5978953.

165: Magistro G, Weinhold P, Stief CG, Gratzke C. The new kids on the block: prostatic urethral lift (Urolift) and convective water vapor energy ablation (Rezūm). *Curr Opin Urol*. 2018 May;28(3):294-300. doi: 10.1097/MOU.0000000000000502. PMID: 29538166.

166: Eze C, Manapov F, Gratzke C, Schmidt-Hegemann NS, Jung A, Kirchner T, Heinemann V, Stief CG, Belka C, Boeck S. Concurrent radiotherapy and nivolumab in metachronous metastatic primary adenosquamous-cell carcinoma of the prostate.

Eur J Cancer. 2018 May;95:109-111. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.086. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29477368.

167: Herlemann A, Kretschmer A, Buchner A, Karl A, Tritschler S, El-Malazi L, Fendler WP, Wenter V, Ilhan H, Bartenstein P, Stief CG, Gratzke C. Salvage lymph node dissection after ⁶⁸Ga-PSMA or ¹⁸F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients. Oncotarget. 2017 Sep 21;8(48):84180-84192. doi: 10.18632/oncotarget.21118. PMID: 29137414; PMCID: PMC5663586.

168: Chaloupka M, Herlemann A, D'Anastasi M, Cyran CC, Ilhan H, Gratzke C, Stief CG. ⁶⁸Gallium-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Computed Tomography for Primary and Secondary Staging in Prostate Cancer. Urol Clin North Am. 2017 Nov;44(4):557-563. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.004. PMID: 29107272.

169: Gratzke C, Stief CG. Aktuelle Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms [Current treatment of advanced prostate cancer]. Urologe A. 2017 Nov;56(11):1381-1382. German. doi: 10.1007/s00120-017-0518-x. PMID: 29101511.

170: Solyanik O, Schlenker B, Gratzke C, Ertl-Wagner B, Clevert DA, Stief C, Ricke J, Nörenberg D. Bildgebung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms : Die Bedeutung von Ultraschall und insbesondere MRT [Imaging of locally advanced prostate cancer : Importance of ultrasound and especially MRI]. Urologe A. 2017 Nov;56(11):1383-1393. German. doi: 10.1007/s00120-017-0515-0. PMID: 28986612.

171: Chaloupka M, Herlemann A, Spek A, Gratzke C, Stief C. Die zytoreduktive radikale Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom [Cytoreductive, radical prostatectomy in metastatic prostate cancer]. Urologe A. 2017 Nov;56(11):1430-1434. German. doi: 10.1007/s00120-017-0505-2. PMID: 28983651.

172: Roehrborn CG, Gratzke C, McVary KT, Gittelman MC, Lowe FC. Are Over-the-Counter Alpha Blockers in the Best Interest of Men with Lower Urinary Tract

Symptoms? Urol Pract. 2017 Sep;4(5):395-404. doi: 10.1016/j.urpr.2016.09.006. Epub 2016 Oct 22. PMID: 37300123.

173: Herlemann A, Keller P, Schott M, Tamalunas A, Ciotkowska A, Rutz B, Wang Y, Yu Q, Waidelich R, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Inhibition of smooth muscle contraction and ARF6 activity by the inhibitor for cytohesin GEFs, secinH3, in the human prostate. Am J Physiol Renal Physiol. 2018 Jan 1;314(1):F47-F57. doi: 10.1152/ajprenal.00125.2017. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28855187.

174: Magistro G, Stief CG, Gratzke C. Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate (TURP). Curr Urol Rep. 2017 Aug 29;18(10):82. doi: 10.1007/s11934-017-0725-4. PMID: 28852996.

175: Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontero P, Karnes RJ, Bastian PJ, Chlosta P, Claessens F, Chun FK, Everaerts W, Gratzke C, Albersen M, Graefen M, Kneitz B, Marchioro G, Salas RS, Tombal B, Van den Broeck T, Van Der Poel H, Walz J, De Meerleer G, Bossi A, Haustermans K, Van Poppel H, Spahn M, Joniau S; European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research group (EMPaCT). The EMPaCT Classifier: A Validated Tool to Predict Postoperative Prostate Cancer-related Death Using Competing-risk Analysis. Eur Urol Focus. 2018 Apr;4(3):369-375. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.008. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28753838.

176: Magistro G, Chapple CR, Elhilali M, Gilling P, McVary KT, Roehrborn CG, Stief CG, Woo HH, Gratzke C. Emerging Minimally Invasive Treatment Options for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2017 Dec;72(6):986-997. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.005. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734706.

177: Weinhold P, Hennenberg M, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, Hedlund P. Transient receptor potential a1 (TRPA1) agonists inhibit contractions of the isolated human ureter. NeuroUrol Urodyn. 2018 Feb;37(2):600-608. doi: 10.1002/nau.23338. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28671709.

178: Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretdinova D, Bach T, Bosch JLHR, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TR, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO, Gravas S, Drake MJ. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2017 Nov;72(5):757-769. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.010. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666669.

179: Herlemann A, Wegner K, Roosen A, Buchner A, Weinhold P, Bachmann A, Stief CG, Gratzke C, Magistro G. "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 J Urol.* 2017 Nov;35(11):1777-1782. doi: 10.1007/s00345-017-2048-y. Epub 2017 May 17. PMID: 28516315.

180: Jokisch JF, Herlemann A, Weinhold P, Magistro G, Stief CG, Gratzke C. Management des benignen Prostatasyndroms [Management of benign prostatic hyperplasia (BPH)]. *MMW Fortschr Med.* 2017 May;159(9):58-64. German. doi: 10.1007/s15006-017-9046-2. PMID: 28509060.

181: Herlemann A, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Stief CG, Gratzke C, Tritschler S. Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: a propensity score-matched analysis. *World J Urol.* 2017 Oct;35(10):1517-1524. doi: 10.1007/s00345-017-2045-1. Epub 2017 May 10. PMID: 28493044.

182: Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontero P, Karnes RJ, Albersen M, Bastian PJ, Chlosta P, Claessens F, Chun FK, Everaerts W, Gratzke C, Graefen M, Kneitz B, Marchioro G, Salas RS, Tombal B, Van den Broeck T, Moris L, Battaglia A, van der Poel H, Walz J, Bossi A, De Meerleer G, Haustermans K, Van Poppel H, Spahn M, Joniau S. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Dec;20(4):407-412. doi: 10.1038/pcan.2017.29. Epub 2017 May 9. PMID: 28485390.

183: Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, Ilhan H, Tirichter N, Bartenstein P, Stief CG, la Fougère C, Albert NL, Rominger A, Gratzke C. Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2017 Jul 4;8(27):44131-44140. doi: 10.18632/oncotarget.17311. PMID: 28484088; PMCID: PMC5546468.

184: Magistro G, Marcon J, Schubert S, Gratzke C, Stief CG. Pathogenese der Harnwegsinfektion : Ein Update [Pathogenesis of urinary tract infections : An update]. *Urologe A*. 2017 Jun;56(6):720-727. German. doi: 10.1007/s00120-017-0391-7. PMID: 28455576.

185: Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N, Emmett L, Gupta P, Hartenbach M, Hope TA, Okamoto S, Pfob CH, Pöppel TD, Rischpler C, Schwarzenböck S, Stebner V, Unterrainer M, Zacho HD, Maurer T, Gratzke C, Crispin A, Czernin J, Herrmann K, Eiber M. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med*. 2017 Oct;58(10):1617-1623. doi: 10.2967/jnumed.117.190827. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28408531.

186: Herlemann A, Horst D, D'Anastasi M, Kretschmer A, Stief CG, Gratzke C. Das primäre Prostatasarkom – ein seltenes Malignom [Primary prostatic sarcoma - a rare malignancy]. *Urologe A*. 2017 Jul;56(7):857-860. German. doi: 10.1007/s00120-017-0370-z. PMID: 28349187.

187: Buchner A, Grimm T, Schneevoigt BS, Wittmann G, Kretschmer A, Jokisch F, Grabbert M, Apfelbeck M, Schulz G, Gratzke C, Stief CG, Karl A. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand J Urol*. 2017 Apr;51(2):130-136. doi: 10.1080/21681805.2017.1295399. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28332428.

188: Hennenberg M, Tamalunas A, Wang Y, Keller P, Schott M, Strittmatter F, Herlemann A, Yu Q, Rutz B, Ciotkowska A, Stief CG, Gratzke C. Inhibition of

agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region. Eur J Pharmacol. 2017 May 15;803:39-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.022. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28315343.

189: Kretschmer A, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C. Wann ist die operative Versorgung von Metastasen beim Prostatakarzinom angezeigt und gibt es eine wissenschaftliche Grundlage hierfür? [When is surgical treatment indicated in metastatic prostate cancer and what is the scientific rationale?]. Urologe A. 2017 May;56(5):599-603. German. doi: 10.1007/s00120-017-0361-0. PMID: 28314971.

190: Spek A, Herlemann A, Gratzke C, Stief CG. Die radikale Prostatektomie als Teil eines multimodalen Konzepts für Patienten mit Prostatakarzinom- und Knochenmetastasen bei der Erstdiagnose [Radical prostatectomy as part of a multimodal concept for patients with prostate cancer and bone metastases at initial diagnosis]. Urologe A. 2017 May;56(5):595-598. German. doi: 10.1007/s00120-017-0366-8. PMID: 28314969.

191: Herlemann A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Tritschler S, Fendler W, Bartenstein P, Reiser M, Stief CG, Gratzke C. Das müssen Sie heute zum Prostatakarzinom wissen [Prostate Cancer - Update 2017]. MMW Fortschr Med. 2017 Mar;159(4):58-65. German. doi: 10.1007/s15006-017-9037-3. PMID: 28265958.

192: Hennenberg M, Acevedo A, Wiemer N, Kan A, Tamalunas A, Wang Y, Yu Q, Rutz B, Ciotkowska A, Herlemann A, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C. Non-Adrenergic, Tamsulosin-Insensitive Smooth Muscle Contraction is Sufficient to Replace α_1 -Adrenergic Tension in the Human Prostate. Prostate. 2017 May;77(7):697-707. doi: 10.1002/pros.23293. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116771.

193: Moris L, Van den Broeck T, Tosco L, Van Baelen A, Gontero P, Karnes RJ, Everaerts W, Albersen M, Bastian PJ, Chlosta P, Claessens F, Chun FK, Graefen M, Gratzke C, Kneitz B, Marchioro G, Salas RS, Tombal B, Van Der Poel H, Walz JC, De Meerleer G, Bossi A, Haustermans K, Montorsi F, Van Poppel H, Spahn M, Briganti A, Joniau S. Impact of Lymph Node Burden on Survival of High-risk

Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection. *Front Surg*. 2016 Dec 16;3:65. doi: 10.3389/fsurg.2016.00065. PMID: 28018903; PMCID: PMC5159485.

194: Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, Stief CG, Rassweiler J, Salomon G, Solsona E, Alcaraz A, Tammela TT, Rosario DJ, Gomez-Veiga F, Ahlgren G, Benzaghou F, Gaillac B, Amzal B, Debruyne FM, Fromont G, Gratzke C, Emberton M; PCM301 Study Group. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):181-191. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28007457.

195: Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C. Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol*. 2017 Mar;193(3):221-228. English. doi: 10.1007/s00066-016-1084-7. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27928626.

196: Rieken M, Gratzke C. Medical Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms: Does One Fit All? *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):582-583. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.019. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27914901.

197: Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, Sievert KD, Chapple CR, Patterson JM, Fahrenkrug L, Schoenthaler M, Sonksen J. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int*. 2017 May;119(5):767-775. doi: 10.1111/bju.13714. Epub 2016 Dec 21. PMID: 27862831.

198: Wang Y, Gratzke C, Tamalunas A, Rutz B, Ciotkowska A, Strittmatter F, Herlemann A, Janich S, Waidelich R, Liu C, Stief CG, Hennenberg M. Smooth muscle contraction and growth of stromal cells in the human prostate are both inhibited by the Src family kinase inhibitors, AZM475271 and PP2. *Br J Pharmacol*. 2016

Dec;173(23):3342-3358. doi: 10.1111/bph.13623. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27638545; PMCID: PMC5738669.

199: Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, Bartenstein P, Kirchner T, Gildehaus FJ, Gratzke C, Faber C. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1720-1725. doi: 10.2967/jnumed.116.172627. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27261520.

200: Gratzke C, Stief CG. Langzeitergebnisse nach instrumenteller Therapie des Benigen Prostata-Syndroms (BPS) [Long-term results after instrumental management of benign prostatic syndrome (BPS)]. *Urologe A*. 2016 Nov;55(11):1417-1418. German. doi: 10.1007/s00120-016-0254-7. PMID: 27796400.

201: Gandaglia G, Karl A, Novara G, de Groote R, Buchner A, D'Hondt F, Montorsi F, Stief C, Mottrie A, Gratzke C. Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: A comparison of two high-volume referral centers. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Nov;42(11):1736-1743. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.254. Epub 2016 Mar 19. PMID: 27032295.

202: Magistro G, Stief CG, Gratzke C. Minimal-invasive Therapie des benignen Prostatasyndroms [Minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A*. 2016 Nov;55(11):1419-1432. German. doi: 10.1007/s00120-016-0249-4. PMID: 27761589.

203: Kretschmer A, Gratzke C. Editorial Comment to Treatment-related neuroendocrine prostate cancer resulting in Cushing's syndrome. *Int J Urol*. 2016 Dec;23(12):1041-1042. doi: 10.1111/iju.13239. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27757992.

204: Malde S, Nambiar AK, Umbach R, Lam TB, Bach T, Bachmann A, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO, Gravas S; European Association of Urology Non-neurogenic Male LUTS Guidelines Panel. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet

Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):391-402. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.026. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27687821.

205: Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, Stief C, Bartenstein P, Gratzke C, Lehner S, Rominger A. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017 Jan 10;8(2):3581-3590. doi: 10.18632/oncotarget.12240. PMID: 27683041; PMCID: PMC5356905.

206: Fode M, Gratzke C, Sønksen J. Male Lower Urinary Tract Symptoms Reveal and Predict Important Cardiovascular Disease. *Eur Urol.* 2016 Nov;70(5):797-798. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.030. PMID: 27481177.

207: Hennenberg M, Schott M, Kan A, Keller P, Tamalunas A, Ciotkowska A, Rutz B, Wang Y, Strittmatter F, Herlemann A, Yu Q, Stief CG, Gratzke C. Inhibition of Adrenergic and Non-Adrenergic Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate by the Phosphodiesterase 10-Selective Inhibitor TC-E 5005. *Prostate.* 2016 Nov;76(15):1364-74. doi: 10.1002/pros.23208. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27418235.

208: Hedlund P, Gratzke C. The endocannabinoid system - a target for the treatment of LUTS? *Nat Rev Urol.* 2016 Aug;13(8):463-70. doi: 10.1038/nrrol.2016.110. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377161.

209: Gandaglia G, Mottrie A, Montorsi F, Stief C, Gratzke C. Re: Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):398. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.064. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27353964.

210: Apfelbeck M, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C. Fokale Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland [Focal therapy of prostate cancer in Germany]. *Urologe A.* 2016 May;55(5):584-92. German. doi: 10.1007/s00120-016-0104-7. PMID:

27142799.

211: Wang Y, Gratzke C, Tamalunas A, Wiemer N, Ciotkowska A, Rutz B, Waidelich R, Strittmatter F, Liu C, Stief CG, Hennenberg M. P21-Activated Kinase Inhibitors FRAX486 and IPA3: Inhibition of Prostate Stromal Cell Growth and Effects on Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate. PLoS One. 2016 Apr 12;11(4):e0153312. doi: 10.1371/journal.pone.0153312. PMID: 27071060; PMCID: PMC4829229.

212: Magistro G, Marcon J, Beck V, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese der Harnwegsinfektion [Current Aspects on the Pathogenesis of Urinary Tract Infections]. Aktuelle Urol. 2016 May;47(3):203-9. German. doi: 10.1055/s-0042-101215. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27008434.

213: Bozzini G, Albersen M, Otero JR, Margreiter M, Cruz EG, Mueller A, Gratzke C, Serefoglu EC, Salamanca JIM, Verze P; European Association of Urology Young Academic Urologists Men's Health working party. Delaying Surgical Treatment of Penile Fracture Results in Poor Functional Outcomes: Results from a Large Retrospective Multicenter European Study. Eur Urol Focus. 2018 Jan;4(1):106-110. doi: 10.1016/j.euf.2016.02.012. Epub 2016 Mar 4. PMID: 28753754.

214: De Groote R, Gandaglia G, Geurts N, Goossens M, Pauwels E, D'Hondt F, Gratzke C, Fossati N, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Novara G, Mottrie A. Robot-Assisted Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Octogenarians. J Endourol. 2016 Jul;30(7):792-8. doi: 10.1089/end.2016.0050. Epub 2016 Jun 6. PMID: 26914490.

215: Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP. ⁶⁸Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. Eur Urol. 2016 Oct;70(4):553-557. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26810345.

- 216: Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, Gratzke C, Salonia A, Giuliano F. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):904-16. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.028. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26749092.
- 217: Kretschmer A, Wittekind C, Stief CG, Gratzke C. Das neuroendokrine Prostatakarzinom [Neuroendocrine prostate cancer]. *Urologe A*. 2015 Dec;54(12):1779-83. German. doi: 10.1007/s00120-015-4015-9. PMID: 26582381.
- 218: Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, De Groote R, Schatteman P, de Naeyer G, Gandaglia G, Mottrie A. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol*. 2016 May;69(5):917-23. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.052. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26578444.
- 219: Bozzini G, Albersen M, Romero Otero J, Margreiter M, Garcia Cruz E, Mueller A, Gratzke C, Serefoglu EC, Martinez Salamanca JI, Verze P. Feasibility and safety of conservative surgery for the treatment of spermatic cord leiomyosarcoma. *Int J Surg*. 2015 Dec;24(Pt A):81-4. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.11.012. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26578108.
- 220: Bschiepfer T, Bach T, Berges R, Dreikorn K, Gratzke C, Madersbacher S, Michel MS, Muschter R, Oelke M, Reich O, Tschuschke C, Höfner K. S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen : Instrumentelle Therapie des benignen Prostatasyndroms [S2e guideline of the German urologists: Instrumental treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A*. 2016 Feb;55(2):195-207. German. doi: 10.1007/s00120-015-3983-0. PMID: 26518304.
- 221: Höfner K, Bach T, Berges R, Dreikorn K, Gratzke C, Madersbacher S, Michel MS, Muschter R, Oelke M, Reich O, Tschuschke C, Bschiepfer T. S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen : Konservative und medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms [S2e guideline of the German urologists: Conservative and

pharmacologic treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A*. 2016 Feb;55(2):184-94. German. doi: 10.1007/s00120-015-3984-z. PMID: 26518303.

222: Sønksen J, Gratzke C. Reply to Matthew Bultitude and Pieter Le Roux's Letter to the Editor re: Jens Sønksen, Neil J. Barber, Mark J. Speakman, et al. Prospective, Randomized, Multinational Study of Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate: 12-month Results from the BPH6 Study. *Eur Urol* 2015;68:643-52. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):e39-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.016. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26227863.

223: Magistro G, Stief CG, Gratzke C. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nat Rev Urol*. 2015 Aug;12(8):461-71. doi: 10.1038/nrrol.2015.169. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26195444.

224: Fendler WP, Wenter V, Stief CG, Gratzke C, Bartenstein P. Nuklearmedizinische Therapie und Diagnostik in der Urologie [Radionuclide therapy and diagnostics in urology]. *Urologe A*. 2015 Jul;54(7):1025-35; quiz 1036-7. German. doi: 10.1007/s00120-014-3730-y. PMID: 26162277.

225: Karl A, Buchner A, Tympner C, Kirchner T, Ganswindt U, Belka C, Ganzer R, Wieland W, Eder F, Hofstädter F, Schilling D, Sievert KD, Stenzl A, Scharpf M, Fend F, Vom Dorp F, Rübber H, Schmid KW, Porres-Knoblauch D, Heidenreich A, Hangarter B, Knüchel-Clarke R, Rogenhofer M, Wullich B, Hartmann A, Comploj E, Pycha A, Hanspeter E, Pehrke D, Sauter G, Graefen M, Gratzke C, Stief C, Wiegel T, Haese A. Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margin - A multicenter study. *Radiother Oncol*. 2015 Jul;116(1):119-24. doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.021. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26138059.

226: Lellig E, Gratzke C, Kretschmer A, Stief C. Final pathohistology after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (AS). *World J Urol*. 2015 Jul;33(7):917-22. doi: 10.1007/s00345-015-1604-6. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26047652.

227: Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P, Beyer B, Moschini M, Gratzke C, Steuber T, Suardi N, Briganti A, Manka L, Nyberg T, Dutton SJ, Wiklund P, Graefen M. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):788-94. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023. Epub 2015 May 30. PMID: 26038098.

228: Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, Sievert KD, Chapple CR, Montorsi F, Patterson JM, Fahrenkrug L, Schoenthaler M, Gratzke C. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):643-52. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.024. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25937539.

229: Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):980-92. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.010. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25911061; PMCID: PMC4994971.

230: Niedworok C, Gratzke C. Alternativen zur Zystektomie [Alternatives to cystectomy]. *Urologe A*. 2015 Apr;54(4):504-9. German. doi: 10.1007/s00120-015-3775-6. PMID: 25895563.

231: Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C. A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol*. 2015 Apr 9;10:82. doi: 10.1186/s13014-015-0380-1. PMID: 25890013; PMCID: PMC4465303.

232: Füllhase C, Schreiber A, Giese A, Schmidt M, Montorsi F, Gratzke C, La

Croce G, Castiglione F, Stief C, Hedlund P. Spinal neuronal cannabinoid receptors mediate urodynamic effects of systemic fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition in rats. *Neurourol Urodyn*. 2016 Apr;35(4):464-70. doi: 10.1002/nau.22753. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25788026.

233: Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG. Urolithiasis--Diagnostik und Therapie. Steinreich--bei dieser Erkrankung nicht unbedingt erstrebenswert [Urolithiasis]. *MMW Fortschr Med*. 2015 Jan 19;157(1):44-8; quiz 49. German. doi: 10.1007/s15006-015-2543-2. PMID: 25743301.

234: Wang Y, Kunit T, Ciotkowska A, Rutz B, Schreiber A, Strittmatter F, Waidelich R, Liu C, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Inhibition of prostate smooth muscle contraction and prostate stromal cell growth by the inhibitors of Rac, NSC23766 and EHT1864. *Br J Pharmacol*. 2015 Jun;172(11):2905-17. doi: 10.1111/bph.13099. Epub 2015 May 5. PMID: 25631101; PMCID: PMC4439884.

235: Gratzke C, Bachmann A, Descaseaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1099-1109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25613154.

236: Kretschmer A, Stief C, Gratzke C. Stadienabhängige Therapie der bösartig veränderten Vorsteherdrüse. Von der aktiven Beobachtung bis zur Radiumtherapie [Modern therapy of prostate cancer]. *MMW Fortschr Med*. 2014 Dec 15;156(21-22):71-3. German. doi: 10.1007/s15006-014-3815-y. PMID: 25608415.

237: Hennenberg M, Schreiber A, Ciotkowska A, Rutz B, Waidelich R, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C. Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF- β 1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors. *Life Sci*. 2015 Feb 15;123:18-24. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.006. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25529149.

238: Magistro G, Gratzke C, Stief CG, Weidner W, Wagenlehner F. Management multiresistenter Erreger in der Urologie [Management of multiresistant pathogens in urology]. *Urologe A*. 2015 Feb;54(2):267-74; quiz 275-6. German. doi: 10.1007/s00120-014-3640-z. PMID: 25391437.

239: Herrmann D, Schreiber A, Ciotkowska A, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Honokiol, a constituent of *Magnolia* species, inhibits adrenergic contraction of human prostate strips and induces stromal cell death. *Prostate Int*. 2014 Sep;2(3):140-6. doi: 10.12954/PI.14055. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25325026; PMCID: PMC4186958.

240: Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in clinically non-organ-confined prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2014 Nov;15(11):455. doi: 10.1007/s11934-014-0455-9. PMID: 25234189.

241: Füllhase C, Hennenberg M, Sandner P, Strittmatter F, Niedworok C, Bauer RM, Gratzke C, Soler R, Stief C, Andersson KE. Reduction of obstruction related bladder overactivity by the guanylyl cyclase modulators BAY 41-2272 and BAY 60-2770 alone or in combination with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Neurourol Urodyn*. 2015 Nov;34(8):787-93. doi: 10.1002/nau.22665. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25230878.

242: Magistro G, Stief CG, Gratzke C. Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei großen urologischen Eingriffen [Perioperative antibiotic prophylaxis for major urological interventions]. *Urologe A*. 2014 Oct;53(10):1482-8. German. doi: 10.1007/s00120-014-3572-7. PMID: 25230809.

243: Catto JW, Cooperberg MR, Cornu JN, Gratzke C, Novara G, Shariat SF, Vickers A. European Urology: serving our readership through systematic peer review, use of reporting standards, and encouragement of postpublication review. *Eur Urol*. 2015 Feb;67(2):188-90. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.017. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25175422.

- 244: Kunit T, Gratzke C, Schreiber A, Strittmatter F, Waidelich R, Rutz B, Loidl W, Andersson KE, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of smooth muscle force generation by focal adhesion kinase inhibitors in the hyperplastic human prostate. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Oct 1;307(7):F823-32. doi: 10.1152/ajprenal.00011.2014. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25056351.
- 245: Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. 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*. 2015 Jun;67(6):1066-1096. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.017. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24972732.
- 246: Rieken M, Gratzke C. Have we really abandoned open simple prostatectomy today? *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):292-3. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.026. Epub 2014 May 18. PMID: 24845862.
- 247: Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):602-3. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.009. Epub 2014 May 10. PMID: 24821581.
- 248: Serefoglu EC, Gratzke C, Verze P; Young Academic Urologists Working Party Men's Health Group. What can be done to maintain men's health: perspectives from the EAU Young Academic Urologists Working Party Men's Health Group. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):605-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.002. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24768491.
- 249: Hennenberg M, Stief CG, Gratzke C. Pharmacology of the lower urinary tract. *Indian J Urol*. 2014 Apr;30(2):181-8. doi: 10.4103/0970-1591.126903. PMID: 24744518; PMCID: PMC3989821.
- 250: Füllhase C, Soler R, Gratzke C. New strategies in treating male lower

urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2014 Jan;24(1):29-35. doi: 10.1097/MOU.0000000000000003. PMID: 24285261.

251: Magistro G, Scherberich JE, Bogner JR, Schubert S, Stief CG, Gratzke C. Harnwegsinfektionen: Häufig diagnostiziert, aber immer richtig therapiert? [Urinary tract infections]. *MMW Fortschr Med*. 2013 Mar 28;155 Spec No 1(1):65-9; quiz 70. German. doi: 10.1007/s15006-013-0323-4. PMID: 24260922.

252: Füllhase C, Campeau L, Sibaev A, Storr M, Hennenberg M, Gratzke C, Stief C, Hedlund P, Andersson KE. Bladder function in a cannabinoid receptor type 1 knockout mouse. *BJU Int*. 2014 Jan;113(1):144-51. doi: 10.1111/bju.12350. PMID: 24053792.

253: Hennenberg M, Miljak M, Herrmann D, Strittmatter F, Walther S, Rutz B, Hocaoglu Y, Kunit T, Schreiber A, Andersson KE, Stief CG, Gratzke C. The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Nov 15;305(10):F1383-90. doi: 10.1152/ajprenal.00380.2013. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24049147.

254: Gandaglia G, Strittmatter F, La Croce G, Benigni F, Bettiga A, Castiglione F, Moschini M, Mistretta F, Gratzke C, Montorsi F, Stief C, Hedlund P. The fatty acid amide hydrolase inhibitor oleoyl ethyl amide counteracts bladder overactivity in female rats. *Neurourol Urodyn*. 2014 Nov;33(8):1251-8. doi: 10.1002/nau.22482. Epub 2013 Aug 29. PMID: 24038381.

255: Hennenberg M, Stief CG, Gratzke C. Prostatic α 1-adrenoceptors: new concepts of function, regulation, and intracellular signaling. *Neurourol Urodyn*. 2014 Sep;33(7):1074-85. doi: 10.1002/nau.22467. Epub 2013 Aug 22. PMID: 24038148.

256: Herlemann A, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C. Kontrolliertes Zuwarten, Medikamente oder Operation. Wann welche Therapie beim BPS? [Management of benign prostate syndrome]. *MMW Fortschr Med*. 2013 Aug 22;155(14):39-42.

German. doi: 10.1007/s15006-013-2038-y. PMID: 24006594.

257: Weinhold P, Magistro G, Strittmatter F, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C, Roosen A. Anamnese, digital-rektale Untersuchung, PSA-Wert, Sonografie. Welche Diagnostik ist beim BPS zwingend notwendig? [Etiology and diagnostics of the benign prostate syndrome]. MMW Fortschr Med. 2013 Aug 22;155(14):35-8. German. doi: 10.1007/s15006-013-2037-z. PMID: 24006593.

258: Gratzke C, Stief CG. Benignes Prostatasyndrom. Wenn der "Vorsteher" die Harnblase bedrängt [Male lower urinary tract symptoms: the role of the prostate]. MMW Fortschr Med. 2013 Aug 22;155(14):34. German. doi: 10.1007/s15006-013-2036-0. PMID: 24006592.

259: Gratzke C, Stief CG. Editorial comment. Urology. 2013 Sep;82(3):684-5; discussion 685. doi: 10.1016/j.urology.2013.04.073. PMID: 23987165.

260: Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, Schneevoigt B, Weninger E, Rittler P, Grimm T, Gratzke C, Stief C. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol. 2014 Feb;191(2):335-40. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.019. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23968966.

261: Campeau L, Füllhase C, Sawada N, Gratzke C, Hedlund P, Howlett AC, Andersson KE. Characterization of bladder function in a cannabinoid receptor type 2 knockout mouse in vivo and in vitro. Neurourol Urodyn. 2014 Jun;33(5):566-70. doi: 10.1002/nau.22454. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23908133.

262: Hennenberg M, Strittmatter F, Schmetkamp H, Rutz B, Walther S, Stief CG, Gratzke C. The cAMP effector EPAC activates Elk1 transcription factor in prostate smooth muscle, and is a minor regulator of α 1-adrenergic contraction. J Biomed Sci. 2013 Jul 2;20(1):46. doi: 10.1186/1423-0127-20-46. PMID: 23815815; PMCID: PMC3712007.

263: Herlemann A, Strittmatter F, Buchner A, Karl A, Reich O, Bachmann A, Stief CG, Gratzke C. Virtual reality systems in urologic surgery: an evaluation of the GreenLight simulator. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):687-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.008. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23790439.

264: Soler R, Andersson KE, Chancellor MB, Chapple CR, de Groat WC, Drake MJ, Gratzke C, Lee R, Cruz F. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):610-21. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.042. Epub 2013 May 7. PMID: 23711541.

265: Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Hedlund P. Current pharmacological treatment options for male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun;14(8):1043-54. doi: 10.1517/14656566.2013.789020. Epub 2013 May 4. PMID: 23641819.

266: Füllhase C, Hennenberg M, Giese A, Schmidt M, Strittmatter F, Soler R, Gratzke C, Andersson KE, Stief C. Presence of phosphodiesterase type 5 in the spinal cord and its involvement in bladder outflow obstruction related bladder overactivity. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1430-5. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.112. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23545097.

267: Berges R, Sievert KD, Gratzke C, Wetterauer U. UroLift® : Ein operatives, nicht ablatives Verfahren zur Therapie des benignen Prostatasyndroms [UroLift®: an operative non-ablative procedure for treatment of benign prostatic syndrome]. *Urologe A*. 2013 Mar;52(3):350-3. German. doi: 10.1007/s00120-012-3090-4. PMID: 23503793.

268: Strittmatter F, Gratzke C, Graser A, Stief CG, Johnson TR. Bildgebung zur Diagnostik der Urolithiasis einschließlich Dual-Energy-CT [Imaging for diagnostics of urolithiasis including dual-energy CT]. *Urologe A*. 2013 Apr;52(4):541-5. German. doi: 10.1007/s00120-012-3101-5. PMID: 23483271.

- 269: Buchner A, May M, Burger M, Bolenz C, Herrmann E, Fritsche HM, Ellinger J, Höfner T, Nuhn P, Gratzke C, Brookman-May S, Melchior S, Peter J, Moritz R, Tilki D, Gilfrich C, Roigas J, Zacharias M, Hohenfellner M, Haferkamp A, Trojan L, Wieland WF, Müller SC, Stief CG, Bastian PJ. Prediction of outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy using artificial neural networks. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):372-9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.009. PMID: 23465180.
- 270: Hennenberg M, Miersch J, Rutz B, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Gratzke C. Noradrenaline induces binding of Clathrin light chain A to $\alpha 1$ -adrenoceptors in the human prostate. *Prostate*. 2013 May;73(7):715-23. doi: 10.1002/pros.22614. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460120.
- 271: Bschleipfer T, Bach T, Gratzke C, Madersbacher S, Oelke M. Intraprostatische Injektionstherapien beim benignen Prostatasyndrom [Intraprostatic injection therapy in patients with benign prostatic syndrome]. *Urologe A*. 2013 Mar;52(3):354-8. German. doi: 10.1007/s00120-012-3091-3. PMID: 23435646.
- 272: Gratzke C, Stief CG. Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms [Surgical management of benign prostate syndromes]. *Urologe A*. 2013 Mar;52(3):329-30. German. doi: 10.1007/s00120-012-3092-2. PMID: 23429880.
- 273: Rieken M, Bachmann A, Gratzke C. Laservaporisation der Prostata : Aktueller Stellenwert des Greenlight- und Diodenlasers [Laservaporization of the prostate: current status of the greenlight and diode laser]. *Urologe A*. 2013 Mar;52(3):339-44. German. doi: 10.1007/s00120-012-3087-z. PMID: 23429879.
- 274: Herlemann A, Gratzke C, Andersson KE, Sievert KD. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren [Medicinal therapy of benign prostate syndrome with phosphodiesterase-5 inhibitors]. *Urologe A*. 2013 Feb;52(2):204-11. German. doi: 10.1007/s00120-012-3084-2. PMID: 23417046.

275: Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, De Nunzio C, Gratzke C, Kaplan SA, Marberger M, Montorsi F, Novara G, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, McVary KT. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. Eur Urol. 2013 Aug;64(2):228-43. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23375241.

276: Strittmatter F, Madersbacher S, Stief CG, Gratzke C. Stellenwert der α 1-Adrenozeptorblocker und 5 α -Reduktaseinhibitoren : Monotherapie bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms [Importance of adrenoceptor blockers and alpha reductase inhibitors : Monotherapy for treatment of benign prostate syndrome]. Urologe A. 2013 Feb;52(2):197-203. German. doi: 10.1007/s00120-012-3086-0. PMID: 23370402.

277: Roosen A, Gratzke C, Herrle A, Magistro G, Strittmatter F, Weinhold P, Tritschler S, Stief CG. Ätiologie und Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie [Etiology and pathophysiology of benign prostate hyperplasia]. Urologe A. 2013 Feb;52(2):186-92. German. doi: 10.1007/s00120-012-3083-3. PMID: 23370401.

278: Gratzke C, Stief CG. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms [Medical therapy of male lower urinary tract symptoms]. Urologe A. 2013 Feb;52(2):184-5. German. doi: 10.1007/s00120-012-3082-4. PMID: 23370400.

279: Hocaoglu Y, Herrmann K, Walther S, Hennenberg M, Gratzke C, Bauer R, Stief C, Roosen A. Contraction of the anterior prostate is required for the initiation of micturition. BJU Int. 2013 Jun;111(7):1117-23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11698.x. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23356864.

280: May F, Buchner A, Schlenker B, Gratzke C, Arndt C, Stief C, Weidner N, Matiasek K. Schwann cell-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor restores erectile function after cavernous nerve injury. Int J Urol. 2013 Mar;20(3):344-8. doi: 10.1111/iju.12078. Epub 2013 Jan 17. PMID:

23331572.

281: Casuscelli J, Fischereder M, Gratzke C, Staehler M, Stief CG.

Behandlungsoptionen beim Nierenzellkarzinom. Wenn möglich: organerhaltend operieren [Nephron-sparing treatments for kidney cancer]. MMW Fortschr Med. 2012 Dec 17;154(22):45-6, 48. German. doi: 10.1007/s15006-012-1689-4. PMID: 23297539.

282: Hennenberg M, Strittmatter F, Beckmann C, Rutz B, Füllhase C, Waidelich R, Montorsi F, Hedlund P, Andersson KE, Stief CG, Gratzke C. Silodosin inhibits noradrenaline-activated transcription factors Elk1 and SRF in human prostate smooth muscle. PLoS One. 2012;7(11):e50904. doi: 10.1371/journal.pone.0050904. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23226423; PMCID: PMC3511420.

283: Füllhase C, Russo A, Castiglione F, Benigni F, Campeau L, Montorsi F, Gratzke C, Bettiga A, Stief C, Andersson KE, Hedlund P. Spinal cord FAAH in normal micturition control and bladder overactivity in awake rats. J Urol. 2013 Jun;189(6):2364-70. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.165. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23219540.

284: Arenas da Silva LF, Schönthaler M, Cruz F, Gratzke C, Zumbé J, Stenzl A, Amend B, Sievert KD. Neue Behandlungskonzepte von Symptomen des unteren Harntraktes beim Mann [New treatment strategies for male lower urinary tract symptoms]. Urologe A. 2012 Dec;51(12):1697-702. German. doi: 10.1007/s00120-012-3032-1. PMID: 23139025.

285: Hannan JL, Albersen M, Kutlu O, Gratzke C, Stief CG, Burnett AL, Lysiak JJ, Hedlund P, Bivalacqua TJ. Inhibition of Rho-kinase improves erectile function, increases nitric oxide signaling and decreases penile apoptosis in a rat model of cavernous nerve injury. J Urol. 2013 Mar;189(3):1155-61. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.104. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23021998; PMCID: PMC4007006.

286: Seitz M, Gratzke C, Stief C, Tilki D. Bildgestützte Prostatastanzbiopsie [Image-guided punch biopsy of the prostate]. Aktuelle Urol. 2012

Sep;43(5):321-9. German. doi: 10.1055/s-0032-1323666. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22990951.

287: Gratzke C, Andersson KE. α -Blockers and antimuscarinics for male lower urinary tract symptoms: the search goes on. Eur Urol. 2013 Jan;63(1):166-7; discussion 168. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.051. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22959051.

288: Gratzke C, Strittmatter F, Reich O, Bachmann A, Stief CG, Seitz M. Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) [Surgical treatment of male lower urinary tract symptoms (LUTS)]. Urologe A. 2012 Sep;51(9):1297-306; quiz 1307. German. doi: 10.1007/s00120-012-2959-6. PMID: 22940718.

289: Bader MJ, Zilinberg K, Weidlich P, Waidelich R, Püls M, Gratzke C, Stief CG, Stepp H, Sroka R. Encrustation of urologic double pigtail catheters-an ex vivo optical coherence tomography (OCT) study. Lasers Med Sci. 2013 May;28(3):919-24. doi: 10.1007/s10103-012-1177-1. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22869160.

290: Strittmatter F, Madersbacher S, Stief CG, Gratzke C. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms [Medical therapy of lower urinary tract symptoms [corrected]]. Urologe A. 2012 Aug;51(8):1125-36. German. doi: 10.1007/s00120-012-2943-1. Erratum in: Urologe A. 2012 Aug;51(8):1116. PMID: 22782192.

291: Khoder WY, Gratzke C, Haseke N, Herlemann A, Stief CG, Becker AJ. Laparoscopic marsupialisation of pelvic lymphoceles in different anatomic locations following radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Oct;62(4):640-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.060. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22717549.

292: Gratzke C. Of mice and men: animal models in functional urology. Eur Urol. 2012 Dec;62(6):1086-7. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.065. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22683093.

- 293: Casuscelli J, Gratzke C, Stief CG, Staehler M. Partielle Tumornephrektomie. Sinn und Grenzen des Organerhalts [Partial nephrectomy. Rationale and limitations of an organ-preserving approach]. *Urologe A*. 2012 Sep;51(9):1194-201. German. doi: 10.1007/s00120-012-2873-y. PMID: 22669250.
- 294: Seitz M, Bader M, Tilki D, Stief C, Gratzke C. Interventional therapies for lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Minerva Urol Nefrol*. 2012 Jun;64(2):123-33. PMID: 22617306.
- 295: Bauer RM, Gratzke C. Onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: raising the bar. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):158-9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.033. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22537795.
- 296: Strittmatter F, Walther S, Gratzke C, Göttinger J, Beckmann C, Roosen A, Schlenker B, Hedlund P, Andersson KE, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of adrenergic human prostate smooth muscle contraction by the inhibitors of c-Jun N-terminal kinase, SP600125 and BI-78D3. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(6):1926-35. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01919.x. PMID: 22364229; PMCID: PMC3402815.
- 297: Streng T, Andersson KE, Hedlund P, Gratzke C, Baroni E, D'Ambrosio D, Benigni F. Effects on bladder function of combining elocalcitol and tolterodine in rats with outflow obstruction. *BJU Int*. 2012 Jul;110(2 Pt 2):E125-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10838.x. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22288904.
- 298: Strittmatter F, Walther S, Roosen A, Rutz B, Schlenker B, Limmer S, Waidelich R, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Activation of protein kinase B/Akt by alpha1-adrenoceptors in the human prostate. *Life Sci*. 2012 Mar 10;90(11-12):446-53. doi: 10.1016/j.lfs.2012.01.002. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22280833.
- 299: Walther S, Strittmatter F, Roosen A, Heinzer F, Rutz B, Stief CG, Gratzke

C, Hennenberg M. Expression and alpha1-adrenoceptor regulation of caldesmon in human prostate smooth muscle. *Urology*. 2012 Mar;79(3):745.e5-12. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.053. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22197205.

300: Gratzke C, Pahde A, Dickmann M, Reich O, Seitz M, Jauch K, Stief CG, Siebels M. Predictive factors for urinary retention following kidney transplantation in male patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Feb;46(1):44-7. doi: 10.3109/00365599.2011.633225. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22077963.

301: Kutlu O, Ross AE, Schaeffer EM, Gratzke C, Stief CG, Strong TD, Burnett AL, Hedlund P, Bivalacqua TJ. Increased expression of nestin in the major pelvic ganglion following cavernous nerve injury. *Int J Impot Res*. 2012 Mar-Apr;24(2):84-90. doi: 10.1038/ijir.2011.50. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993267; PMCID: PMC5303612.

302: Strittmatter F, Gratzke C, Walther S, Göttinger J, Beckmann C, Roosen A, Schlenker B, Reich O, Stief CG, Hennenberg M. Alpha1-adrenoceptor signaling in the human prostate involves regulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Urology*. 2011 Oct;78(4):969.e7-13. doi: 10.1016/j.urology.2011.03.036. PMID: 21982020.

303: Strittmatter F, Gandaglia G, Benigni F, Bettiga A, Rigatti P, Montorsi F, Gratzke C, Stief C, Colciago G, Hedlund P. Expression of fatty acid amide hydrolase (FAAH) in human, mouse, and rat urinary bladder and effects of FAAH inhibition on bladder function in awake rats. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):98-106. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.002. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21930339.

304: Martínez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I, Giuliano F, Gratzke C, Rosen R, Salonia A, Stief C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):527-35. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.054. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21684677.

- 305: Füllhase C, Dannecker C, Gratzke C, Stief CG, Frieze K, Bauer RM.
Entbindung, Medikamente, chronischer Husten ... Wonach Sie bei Inkontinenz fragen sollten [Epidemiology and aetiology of female urinary incontinence]. MMW Fortschr Med. 2011 May 19;153(20):33-4. German. PMID: 21648106.
- 306: Bauer RM, Füllhase C, Gratzke C, Roosen A, Stief CG, Frieze K, Dannecker C.
Operative Behandlungsoptionen. Mit Vaginalschlingen zurück zur Kontinenz [Surgical treatment for female stress urinary incontinence]. MMW Fortschr Med. 2011 May 19;153(20):40-1. German. PMID: 21644292.
- 307: Füllhase C, Gratzke C, Dannecker C, Stief CG, Frieze K, Bauer RM.
Gewichtsreduktion, Beckenbodentraining, Anticholinergika ... Was sich konservativ erreichen lässt [Non-surgical treatment of female incontinence]. MMW Fortschr Med. 2011 May 19;153(20):37-9. German. PMID: 21644291.
- 308: Bauer RM, Dannecker C, Füllhase C, Roosen A, Stief CG, Frieze K, Gratzke C.
Harnverlust beim Husten, Hüpfen, Händewaschen. Diagnostik nach dem Zwei-Stufen-Konzept [Diagnostics for female incontinence: two-stage assessment]. MMW Fortschr Med. 2011 May 19;153(20):35-6. German. PMID: 21644290.
- 309: Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A.
The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol. 2011 Jul;60(1):94-105. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.054. Epub 2011 Apr 9. PMID: 21497434.
- 310: Bader MJ, Gratzke C, Seitz M, Sharma R, Stief CG, Desai M.
The "all-seeing needle": initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol. 2011 Jun;59(6):1054-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.026. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21477921.
- 311: Bader MJ, Gratzke C, Hecht V, Schlenker B, Seitz M, Reich O, Stief CG, Sroka R.
Impact of collateral damage to endourologic tools during laser

lithotripsy--in vitro comparison of three different clinical laser systems. J Endourol. 2011 Apr;25(4):667-72. doi: 10.1089/end.2010.0169. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21381958.

312: Khoder WY, Sroka R, Hennig G, Seitz M, Siegert S, Zillinberg K, Gratzke C, Stief CG, Becker AJ. The 1,318-nm diode laser supported partial nephrectomy in laparoscopic and open surgery: preliminary results of a prospective feasibility study. Lasers Med Sci. 2011 Sep;26(5):689-97. doi: 10.1007/s10103-011-0897-y. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21380537.

313: Hennenberg M, Strittmatter F, Walther S, Hedlund P, Andersson KE, Stief CG, Schlenker B, Gratzke C. α 1-adrenoceptor activation induces phosphorylation of β 2-adrenoceptors in human prostate tissue. BJU Int. 2011 Sep;108(6):922-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10021.x. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21371241.

314: May M, Herrmann E, Bolenz C, Tiemann A, Brookman-May S, Fritsche HM, Burger M, Buchner A, Gratzke C, Wülfing C, Trojan L, Ellinger J, Tilki D, Gilfrich C, Höfner T, Roigas J, Zacharias M, Gunia S, Wieland WF, Hohenfellner M, Michel MS, Haferkamp A, Müller SC, Stief CG, Bastian PJ. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. Eur Urol. 2011 May;59(5):712-8. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.030. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21296488.

315: Bauer RM, Strittmatter F, Gratzke C, Göttinger J, Schlenker B, Reich O, Stief CG, Hedlund P, Andersson KE, Hennenberg M. Coupling of α 1-adrenoceptors to ERK1/2 in the human prostate. Urol Int. 2011;86(4):427-33. doi: 10.1159/000322639. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21293101.

316: Hennenberg M, Schlenker B, Roosen A, Strittmatter F, Walther S, Stief C, Gratzke C. β -arrestin-2 is expressed in human prostate smooth muscle and a binding partner of α 1A-adrenoceptors. World J Urol. 2011 Apr;29(2):157-63. doi: 10.1007/s00345-010-0634-3. Epub 2011 Jan 22. PMID: 21258807.

317: Gratzke C, Streng T, Stief CG, Alroy I, Limberg BJ, Downs TR, Rosenbaum JS, Hedlund P, Andersson KE. Cannabinor, a selective cannabinoid-2 receptor agonist, improves bladder emptying in rats with partial urethral obstruction. *J Urol*. 2011 Feb;185(2):731-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.080. Epub 2010 Dec 18. PMID: 21168864.

318: Andersson KE, Gratzke C, Hedlund P. The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder. *BJU Int*. 2010 Oct;106(8):1114-27. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09650.x. PMID: 21156013.

319: Seitz M, Strittmatter F, Roosen A, Tilki D, Gratzke C. Current status of ultrasound imaging in prostate cancer. *Panminerva Med*. 2010 Sep;52(3):189-94. PMID: 21045775.

320: Strittmatter F, Gratzke C, Weinhold P, Steib CJ, Hartmann AC, Schlenker B, Andersson KE, Hedlund P, Stief CG, Hennenberg M. Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jan 15;650(2-3):650-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.052. Epub 2010 Oct 31. PMID: 21044618.

321: Gratzke C, Strong TD, Gebaska MA, Champion HC, Stief CG, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Activated RhoA/Rho kinase impairs erectile function after cavernous nerve injury in rats. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):2197-204. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.094. Epub 2010 Sep 18. PMID: 20851436.

322: Schlenker B, Seitz M, Bader MJ, Ganzer R, Tilki D, Bayrle F, Reich O, Staehler M, Bachmann A, Stief CG, Gratzke C. Comparison of guideline recommendations with daily practice in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Med Res*. 2010 Jun 28;15(6):253-7. doi: 10.1186/2047-783x-15-6-253. PMID: 20696634; PMCID: PMC3351994.

323: Bauer RM, Gratzke C, Roosen A, Hocaoglu Y, Mayer ME, Buchner A, Stief CG,

May F. Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int.* 2011;86(1):68-72. doi: 10.1159/000316080. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20639617.

324: Füllhase C, Soler R, Gratzke C, Brodsky M, Christ GJ, Andersson KE. Spinal effects of the fesoterodine metabolite 5-hydroxymethyl tolterodine and/or doxazosin in rats with or without partial urethral obstruction. *J Urol.* 2010 Aug;184(2):783-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.104. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20639056.

325: Bader MJ, Gratzke C, Walther S, Schlenker B, Tilki D, Hocaoglu Y, Sroka R, Stief CG, Reich O. The PolyScope: a modular design, semidisposable flexible ureterorenoscope system. *J Endourol.* 2010 Jul;24(7):1061-6. doi: 10.1089/end.2010.0077. PMID: 20575699.

326: Schlenker B, Gratzke C, Seitz M, von Walter P, Tilki D, Reich O, Zaak D, Stief CG, Bader MJ. Minimizing complications during retropubic radical prostatectomy - Is ureteral stenting necessary? *Eur J Med Res.* 2010 Mar 30;15(3):121-3. doi: 10.1186/2047-783x-15-3-121. PMID: 20452897; PMCID: PMC3352218.

327: Schlenker B, Matiassek K, Saur D, Gratzke C, Bauer RM, Herouy Y, Arndt C, Blesch A, Hartung R, Stief CG, Weidner N, May F. Effects of cavernous nerve reconstruction on expression of nitric oxide synthase isoforms in rats. *BJU Int.* 2010 Dec;106(11):1726-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09364.x. PMID: 20438559.

328: Weinhold P, Gratzke C, Streng T, Stief C, Andersson KE, Hedlund P. TRPA1 receptor induced relaxation of the human urethra involves TRPV1 and cannabinoid receptor mediated signals, and cyclooxygenase activation. *J Urol.* 2010 May;183(5):2070-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.093. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20303522.

329: Seitz M, Bader M, Strittmatter F, Gratzke C, Tilki D, Roosen A, Schlenker

B, Reich O, Stief C. Lymphknotenmetastasendiagnostik bei urologischen Tumoren [Diagnostic work-up for lymph node metastases of urological tumors]. *Urologe A*. 2010 Mar;49(3):356-63. German. doi: 10.1007/s00120-010-2271-2. PMID: 20213349.

330: Gratzke C, Streng T, Stief CG, Downs TR, Alroy I, Rosenbaum JS, Andersson KE, Hedlund P. Effects of cannabimor, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1093-100. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.027. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20207474.

331: Bader MJ, Gratzke C, Walther S, Weidlich P, Staehler M, Seitz M, Sroka R, Reich O, Stief CG, Schlenker B. Efficacy of retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for intrarenal calculi >2 cm. *Urol Res*. 2010 Oct;38(5):397-402. doi: 10.1007/s00240-010-0258-5. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20204341.

332: Bader MJ, Tilki D, Gratzke C, Sroka R, Stief CG, Reich O. Ho:YAG-laser: treatment of vesicourethral strictures after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2010 Apr;28(2):169-72. doi: 10.1007/s00345-010-0520-z. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20182734.

333: Bauer RM, Mayer ME, May F, Gratzke C, Buchner A, Soljanik I, Bastian PJ, Stief CG, Gozzi C. Complications of the AdVance transobturator male sling in the treatment of male stress urinary incontinence. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1494-8. doi: 10.1016/j.urology.2009.12.012. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20156654.

334: Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x. Erratum in: *J Sex Med*. 2010 Mar;7(3):1316. PMID: 20092448.

335: Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P, Hungerhuber E, Stief CG, Gratzke C. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet

laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. BJU Int. 2010 Sep;106(6):786-90. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09188.x. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20089106.

336: Reich O, Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Walther S, Stief C. Benignes Prostatasyndrom : Chirurgische Therapieoptionen [Benign prostatic hyperplasia (BPH) : Surgical therapy options]. Urologe A. 2010 Jan;49(1):113-26. German. doi: 10.1007/s00120-009-2183-1. PMID: 20033128.

337: Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, Tilki D, Reich O, Schneede P, Bartenstein P, Stief CG, Seitz M. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. Urol Oncol. 2012 Jan-Feb;30(1):55-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.10.012. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20022269.

338: Schlenker B, Tilki D, Gratzke C, Seitz M, Reich O, Schneede P, Stief CG, Hungerhuber E. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer--oncological outcome and follow-up. Urol Oncol. 2011 Nov-Dec;29(6):782-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.08.022. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945307.

339: Schlenker B, Gratzke C, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P, Hungerhuber E, Stief CG, Tilki D. Fluorescence-guided laser therapy for penile carcinoma and precancerous lesions: long-term follow-up. Urol Oncol. 2011 Nov-Dec;29(6):788-93. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.10.001. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945305.

340: Gratzke C. Editorial comment. J Urol. 2010 Jan;183(1):132. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.204. PMID: 19913245.

341: Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Seitz M, Karl A, Stief CG, Reich O. Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms. Lasergestützte, minimalinvasive Verfahren setzen sich durch [Established and novel options in

the surgical treatment of lower urinary tract symptoms]. MMW Fortschr Med. 2009 Oct 8;151(41):37-9; quiz 40. German. PMID: 19891183.

342: Schlenker B, Beer AM, Gratzke C, Tilki D, Seitz M, Stief CG, Reich O. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms Alles wieder im Fluss? [Established and upcoming new options in medical therapy for benign prostatic hyperplasia]. MMW Fortschr Med. 2009 Oct 8;151(41):33-6. German. PMID: 19891182.

343: Schlenker B, Seitz M, Reich O, Stief CG, Gratzke C. Beschwerden beim Wasserlassen. Welche diagnostischen Schritte jetzt nötig sind [Epidemiology and diagnosis of benign prostata hyperplasia]. MMW Fortschr Med. 2009 Oct 8;151(41):31-2. German. PMID: 19891181.

344: Füllhase C, Soler R, Gratzke C, Brodsky M, Christ GJ, Andersson KE. Urodynamic evaluation of fesoterodine metabolite, doxazosin and their combination in a rat model of partial urethral obstruction. BJU Int. 2010 Jul;106(2):287-93. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09008.x. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19888972.

345: Tilki D, Zaak D, Trottmann M, Buchner A, Ekiz Y, Gerwens N, Schlenker B, Karl A, Walther S, Bastian PJ, Gratzke C, Tritschler S, Knüchel-Clarke R, Ergün S, Stief CG, Reich O, Seitz M. Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a single institution series. World J Urol. 2010 Aug;28(4):445-50. doi: 10.1007/s00345-009-0482-1. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19847439.

346: Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, Karl A, Tan GY, Ergün S, Tewari AK, Stief CG, Seitz M, Reich O. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. Urol Oncol. 2011 Sep-Oct;29(5):508-14. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.07.003. Epub 2009 Oct 17. PMID: 19837614.

347: Ganzer R, Neuhaus J, Gratzke C, Blana A, Wieland WF, Stolzenburg JU.

Anatomical description of the periprostatic nerves in the male rhesus monkey (Macaca mulatta). World J Urol. 2011 Jun;29(3):375-80. doi: 10.1007/s00345-009-0473-2. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19760222.

348: Gratzke C, Weinhold P, Reich O, Seitz M, Schlenker B, Stief CG, Andersson KE, Hedlund P. Transient receptor potential A1 and cannabinoid receptor activity in human normal and hyperplastic prostate: relation to nerves and interstitial cells. Eur Urol. 2010 May;57(5):902-10. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.019. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19733001.

349: Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, Fowler CJ, Gratzke C, Roehrborn CG, Stief CG, Andersson KE. A refocus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. Eur Urol. 2009 Nov;56(5):810-9. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.044. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19683859.

350: Bauer RM, Mayer ME, Gratzke C, Soljanik I, Bastian PJ, Stief CG, Gozzi C. Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie [Urinary incontinence after radical prostatectomy]. Urologe A. 2009 Sep;48(9):1044, 1046, 1048-9. German. doi: 10.1007/s00120-009-2081-6. PMID: 19669117.

351: Bauer RM, Mayer ME, Gratzke C, Soljanik I, Buchner A, Bastian PJ, Stief CG, Gozzi C. Prospective evaluation of the functional sling suspension for male postprostatectomy stress urinary incontinence: results after 1 year. Eur Urol. 2009 Dec;56(6):928-33. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.028. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19660850.

352: Mueller TL, van Lenthe GH, Stauber M, Gratzke C, Eckstein F, Müller R. Regional, age and gender differences in architectural measures of bone quality and their correlation to bone mechanical competence in the human radius of an elderly population. Bone. 2009 Nov;45(5):882-91. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.031. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19615477.

353: Bauer RM, Gratzke C, Mayer M, Soljanik I, Bastian PJ, Stief CG, Gozzi C. Belastungsinkontinenz des Mannes. Gefürchtete Folge nach radikaler Prostatektomie [Male stress urinary incontinence--a heavy burden after radical prostatectomy]. MMW Fortschr Med. 2009 May 28;151(22):33-5. German. PMID: 19526964.

354: Bauer RM, Gozzi C, Mayer M, Gratzke C, Soljanik I, Bastian PJ, Stief CG, Dannecker C. Therapie der weiblichen Harninkontinenz. Hohe Erfolgsraten durch individuelle Konzepte [Treatment of female urinary incontinence]. MMW Fortschr Med. 2009 May 28;151(22):29-31; quiz 36. German. PMID: 19526963.

355: Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, Singer BB, Bastian PJ, Ergün S, Stief CG, Reich O, Tilki D. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. Urol Oncol. 2011 May-Jun;29(3):295-301. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.032. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19523857.

356: Reich O, Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Riecken M, Stief C, Seitz M, Bachmann A. Plasma vaporisation of the prostate: initial clinical results. Eur Urol. 2010 Apr;57(4):693-7. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.031. Epub 2009 May 26. PMID: 19482414.

357: Seitz M, Liedl B, Becker A, Gratzke C, Reich O, Stief C. Upper transverse scrotal approach for muscle- and nerve-sparing urethral stricture repair. World J Urol. 2009 Oct;27(5):667-72. doi: 10.1007/s00345-009-0385-1. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19259686.

358: Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, Bader M, Tilki D, Roosen A, Karl A, Reich O, Khoder WY, Wyler S, Stief CG, Staehler M, Bachmann A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2009 Aug;104(4):470-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19239445.

359: Gratzke C, Streng T, Park A, Christ G, Stief CG, Hedlund P, Andersson KE. Distribution and function of cannabinoid receptors 1 and 2 in the rat, monkey and human bladder. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1939-48. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.079. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19237169.

360: Seitz M, Gratzke C. Editorial comment on: Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):930-1. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.034. Epub 2009 Jan 24. PMID: 19185980.

361: Gratzke C, Christ GJ, Stief CG, Andersson KE, Hedlund P. Localization and function of cannabinoid receptors in the corpus cavernosum: basis for modulation of nitric oxide synthase nerve activity. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):342-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.12.024. Epub 2009 Jan 3. PMID: 19147270.

362: Bader MJ, Sroka R, Gratzke C, Seitz M, Weidlich P, Staehler M, Becker A, Stief CG, Reich O. Laser therapy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: indications and management. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1):65-71. doi: 10.1016/j.eururo.2008.12.012. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19108945.

363: Gratzke C, Hedlund P. Editorial comment on: Suburothelial myofibroblasts in the human overactive bladder and the effect of botulinum neurotoxin type A treatment. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1448-9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.010. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19054607.

364: Seitz M, Bayer T, Ruszat R, Tilki D, Bachmann A, Gratzke C, Schlenker B, Stief C, Sroka R, Reich O. Preliminary evaluation of a novel side-fire diode laser emitting light at 940 nm, for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia: ex-vivo and in-vivo investigations. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):770-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08066.x. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18990158.

365: Seitz M, Gratzke C. Editorial comment on: Combined magnetic resonance

imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):591. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.020. Epub 2008 Oct 18. PMID: 18952366.

366: Gratzke C, Jarajapu YP, Christ GJ, Kaplan JR, Williams JK, Andersson KE, Badlani G. Effects of long-term dietary soy treatment on female urethral morphology and function in ovariectomized nonhuman primates. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2247-53. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.021. Epub 2008 Sep 20. PMID: 18804802.

367: Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, Gratzke C, Tilki D, Strittmatter F, Knüchel R, Stief CG, Zaak D. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int*. 2009 Feb;103(4):484-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08032.x. Epub 2008 Sep 12. PMID: 18793301.

368: Faul P, Schlenker B, Gratzke C, Stief CG, Reich O, Hahn RG. Clinical and technical aspects of bipolar transurethral prostate resection. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(4):318-23. doi: 10.1080/00365590802201300. PMID: 18622807.

369: Gratzke C, Seitz M. Editorial comment on: Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):353-4. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.049. Epub 2008 Jun 20. PMID: 18602739.

370: Gratzke C, Reich O. Editorial comment on: Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):776-7. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.018. Epub 2008 Jun 13. PMID: 18571304.

371: Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Hungerhuber E, Schneede P, Reich O, Stief CG, Seitz M. Organerhaltende Chirurgie des Peniskarzinoms [Organ-sparing surgery for penile cancer]. *Urologe A*. 2008 Jul;47(7):803-4, 806-8. German. doi:

10.1007/s00120-008-1710-9. PMID: 18551271.

372: Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):246-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.058. Epub 2008 May 21. PMID: 18499179.

373: Gratzke C, Streng T, Waldkirch E, Sigl K, Stief C, Andersson KE, Hedlund P. Transient receptor potential A1 (TRPA1) activity in the human urethra--evidence for a functional role for TRPA1 in the outflow region. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):696-704. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.042. Epub 2008 Apr 30. PMID: 18468780.

374: Gratzke C. Daily use of PDE5-inhibitors: the road to happiness? *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):28-30. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.030. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18372095.

375: Seitz M, Reich O, Gratzke C, Schlenker B, Karl A, Bader M, Khoder W, Fischer F, Stief C, Sroka R. High-power diode laser at 980 nm for the treatment of benign prostatic hyperplasia: ex vivo investigations on porcine kidneys and human cadaver prostates. *Lasers Med Sci*. 2009 Mar;24(2):172-8. doi: 10.1007/s10103-008-0543-5. Epub 2008 Feb 13. PMID: 18270761.

376: Lu B, Poirier C, Gaspar T, Gratzke C, Harrison W, Busija D, Matzuk MM, Andersson KE, Overbeek PA, Bishop CE. A mutation in the inner mitochondrial membrane peptidase 2-like gene (Immp2l) affects mitochondrial function and impairs fertility in mice. *Biol Reprod*. 2008 Apr;78(4):601-10. doi: 10.1095/biolreprod.107.065987. Epub 2007 Dec 19. PMID: 18094351.

377: Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Karl A, Stanislaus P, Walther S, Stief CG, Reich O. Alte und neue operative Verfahren beim benignen Prostatasyndrom. Von

der Ausschälung bis zur Verdampfung [Benign prostatic hyperplasia: surgical treatment]. MMW Fortschr Med. 2007 Aug 16;149(33-34):34-6. German. PMID: 17912864.

378: Schlenker B, Gratzke C, Weidlich P, Seitz M, Reich O, Stief CG. Prostatagrösse, PSA-Wert, Leidensdruck. Die Wegweiser für die medikamentöse Therapie [Benign prostatic hyperplasia: medical therapy]. MMW Fortschr Med. 2007 Aug 16;149(33-34):29-31; quiz 32. German. PMID: 17912863.

379: Gratzke C, Schlenker B, Weidlich P, Seitz M, Reich O, Stief CG. Probleme beim Wasserlassen, Harndrang, Restharngefühl. So gehen Sie diagnostisch vor [Benign prostatic hyperplasia: background and diagnosis]. MMW Fortschr Med. 2007 Aug 16;149(33-34):25-8. German. PMID: 17912862.

380: Karl A, Seitz M, Tritschler S, Clevert D, Gratzke C, Stief C. Raumforderungen im Skrotum. Von der Hydrozele bis zum Malignom [Scrotal masses]. MMW Fortschr Med. 2007 Apr 26;149(17):44-8; quiz 49. German. doi: 10.1007/BF03365012. PMID: 17674910.

381: Seitz M, Scher B, Scherr M, Tilki D, Schlenker B, Gratzke C, Schipf A, Stanislaus P, Müller-Lisse U, Reich O, Stief C. Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms [Imaging procedures to diagnose prostate cancer]. Urologe A. 2007 Oct;46(10):W1435-46; quiz W1447-8. German. doi: 10.1007/s00120-007-1455-x. PMID: 17665166.

382: Seitz M, Ackermann A, Gratzke C, Schlenker B, Ruszat R, Bachmann A, Stief C, Reich O, Sroka R. Der Diodenlaser. Ex-vivo-Untersuchungen zu den Vaporisations- und Koagulationseigenschaften [Diode laser. Ex vivo studies on vaporization and coagulation characteristics]. Urologe A. 2007 Sep;46(9):1242-7. German. doi: 10.1007/s00120-007-1490-7. PMID: 17665162.

383: Seitz M, Sroka R, Gratzke C, Schlenker B, Steinbrecher V, Khoder W, Tilki D, Bachmann A, Stief C, Reich O. The diode laser: a novel side-firing approach

for laser vaporisation of the human prostate--immediate efficacy and 1-year follow-up. Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1717-22. doi: 10.1016/j.eururo.2007.06.028. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17628326.

384: Seitz M, Schlenker B, Gratzke C, Weidlich P, Stief CG, Reich O. Prostatakrebsvorsorge: Vom PSA-Wert zur Stanzbiopsie. Was gehört zur Aufklärung? [Standards for the punch biopsy of the prostate]. MMW Fortschr Med. 2007 Jan 25;149(4):35-6. German. doi: 10.1007/BF03364932. PMID: 17615715.

385: Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. Nat Clin Pract Urol. 2007 Jul;4(7):368-78. doi: 10.1038/ncpuro0836. PMID: 17615548.

386: Gratzke C, Uckert S, Reich O, Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Stief CG. PDE-5-Inhibitoren. Ein neuer Therapieansatz in der Behandlung der Harnleiterkolik? [PDE5 inhibitors. A new option in the treatment of ureteral colic?]. Urologe A. 2007 Sep;46(9):1219-23. German. doi: 10.1007/s00120-007-1409-3. PMID: 17604974.

387: Gratzke C, Reich O. Editorial comment on: Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. Eur Urol. 2007 Nov;52(5):1471-2. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.075. PMID: 17498868.

388: Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. J Urol. 2007 Apr;177(4):1419-22. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.062. PMID: 17382744.

389: Gratzke C, Hudelmaier M, Hitzl W, Glaser C, Eckstein F. Knee cartilage morphologic characteristics and muscle status of professional weight lifters and sprinters: a magnetic resonance imaging study. Am J Sports Med. 2007

Aug;35(8):1346-53. doi: 10.1177/0363546507299746. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376857.

390: Gratzke C. Editorial comment on: effects of the M3 receptor selective muscarinic antagonist darifenacin on bladder afferent activity of the rat pelvic nerve. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):848. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.058. PMID: 17360107.

391: Gratzke C, Reich O. Editorial comment on: diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):835. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.024. PMID: 17207917.

392: Gratzke C, Uckert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, Becker AJ, Stief CG. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. Urol Res. 2007 Feb;35(1):49-54. doi: 10.1007/s00240-006-0073-1. Epub 2006 Nov 11. PMID: 17102958.

393: Gratzke C, Seitz M, Zaak D, Reich O, Schlenker B, Stief CG. Schmerzlose Schwellungen des Hodensacks immer abklären: Odem, Bruch oder Tumor? [Painless enlargement of the scrotum]. MMW Fortschr Med. 2006 Jun 29;148(26):42-3, 45. German. doi: 10.1007/BF03364682. PMID: 16875378.

394: Reich O, Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Bachmann A, Stief C. Benignes Prostatasyndrom (BPS). Ablative Verfahren [Benign prostatic syndrome (BPS). Ablative treatments]. Urologe A. 2006 Jun;45(6):769-80; quiz 781-2. German. doi: 10.1007/s00120-006-1039-1. PMID: 16788796.

395: Reich O, Noll M, Gratzke C, Bachmann A, Waidelich R, Seitz M, Schlenker B, Baumgartner R, Hofstetter A, Stief CG. High-level virtual reality simulator for endourologic procedures of lower urinary tract. Urology. 2006 Jun;67(6):1144-8. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.002. PMID: 16765168.

396: Schlenker B, Gratzke C, Reich O, Schorsch I, Seitz M, Stief CG. Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy. Eur Urol. 2006 Jun;49(6):1075-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.038. Epub 2006 Feb 6. PMID: 16481094.

397: Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. Eur Urol. 2006 Jun;49(6):970-8; discussion 978. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.072. Epub 2006 Feb 6. PMID: 16481092.

398: Gratzke C, Becker AJ, Park JW, Reich O, Waldkirch E, Schlenker B, Stief CG. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion beim Herzpatienten [Management of erectile dysfunction in the cardiac patient]. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Dec 16;130(50):2899-903. German. doi: 10.1055/s-2005-923324. PMID: 16342015.

399: Gratzke C, Reich O, Bachmann A, Seitz M, Stief CG. Akuter Harnverhalt bei benignem Prostatasyndrom: Blase rasch entlasten, Rezidive verhindern [Acute urinary retention in the benign prostatic syndrome]. MMW Fortschr Med. 2005 Oct 13;147(41):45. German. PMID: 16270512.

400: Eckstein F, Lemberger B, Gratzke C, Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M. In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status. Ann Rheum Dis. 2005 Feb;64(2):291-5. doi: 10.1136/ard.2004.022400. PMID: 15647438; PMCID: PMC1755360.

PD Dr.med. Sandra Schönburg

1: Schönburg S, Fornara P. Aktuelle politische Aspekte der Transplantationsmedizin in Deutschland: Organspende im Widerspruch? [Current political aspects of transplantation medicine in Germany: Organ donation in contradiction?]. Urologe A. 2020 Jan;59(1):21-26. German. doi: 10.1007/s00120-019-01084-w. PMID: 31822923.

2: Schönburg S. Akupunktur zur Behandlung der überaktiven Blase bei Erwachsenen [Acupuncture for the treatment of overactive bladder in adults]. Urologie. 2023 Jul;62(7):722-726. German. doi: 10.1007/s00120-023-02128-y. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322369.

3: Bschleipfer T, Abt SD, Becher KF, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Magistro G, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rieken M, Salem J, Michel MC, Schönburg S. Konservative und medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms : Die deutsche S2e-Leitlinie 2023 – Teil 2 [Conservative and pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia : The German S2e-guideline 2023-part2]. Urologie. 2023 Oct;62(10):1048-1056. German. doi: 10.1007/s00120-023-02183-5. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37796278.

4: Oelke M, Abt SD, Becher KF, Dreikorn K, Madersbacher S, Magistro G, Michel MC, Muschter R, Reich O, Rieken M, Salem J, Schönburg S, Höfner K, Bschleipfer T. Diagnostik des benignen Prostatasyndroms : Die deutsche S2e-Leitlinie 2023 Teil 1 [Diagnostic work-up of benign prostatic hyperplasia : The German 2023 Teil 1 [Diagnostic work-up of benign prostatic hyperplasia : The German S2e-guideline 2023 part 1]. Urologie. 2023 Aug;62(8):805-817. German. doi: 10.1007/s00120-023-02142-0. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37401972.

5: Weinberger S, Welte MN, Knipper S, Siech C, Greiser EM, Wiemer L, Müller K, Bellut L, Herlemann A, Schoenburg S, Walach MT. Current perceptions and working time models of female urologists in Germany: results of a large-scale survey. World J Urol. 2023 Nov;41(11):3161-3168. doi: 10.1007/s00345-023-04604-8. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37704869; PMCID: PMC10632202.

6: Schönburg SH, Hofstetter S, Buhtz C, Paulicke D, Stoevesandt D, Jahn P, Schwarz K, Gakis G. Der Einsatz des DFree-Ultraschallsensors für ein ausgewogenes Blasenmanagement [Using the DFree device for balanced bladder management]. Aktuelle Urol. 2023 Dec;54(6):457-463. German. doi: 10.1055/a-2107-8947. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37696293.

7: Stangl FP, Schneidewind L, Wagenlehner FM, Schultz-Lampel D, Baeßler K,

Naumann G, Schönburg S, Anheuser P, Winkelhog-Gran S, Saar M, Hüscher T, Kranz J. Do or Don't: Results of a Multinational Survey on Antibiotic Prophylaxis in Urodynamics. *Antibiotics* (Basel). 2023 Jul 22;12(7):1219. doi: 10.3390/antibiotics12071219. PMID: 37508315; PMCID: PMC10376729.

8: Deininger S, Herrmann T, Schönburg S, Törzsök P, Kunit T, Lusuardi L. Die chirurgische Therapie der benignen Prostataobstruktion (BPO) beim antikoagulierten Patienten: eine Übersichtsarbeit über die Blutungsrisiken etablierter Techniken [Surgical treatment of benign prostatic obstruction (BPO) in patients under anticoagulation: a review of the bleeding risks of established techniques]. *Urologe A*. 2020 Oct;59(10):1187-1194. German. doi: 10.1007/s00120-020-01319-1. PMID: 32930822; PMCID: PMC7546975.

9: Magistro G, Abt SD, Becher KF, Bschleipfer T, Dreikorn K, Höfner K, Muschter R, Oelke M, Reich O, Salem J, Schönburg S, Madersbacher S, Rieken M. Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms – klassische Desobstruktion : Die deutsche S2e-Leitlinie 2023 – Teil 3 [Surgical treatment options of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction : The German S2e guideline 2023-part 3]. *Urologie*. 2023 Nov;62(11):1177-1185. German. doi: 10.1007/s00120-023-02200-7. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37823934.

10: Schneidewind L, Anheuser P, Schönburg S, Wagenlehner FME, Kranz J. Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Systematic Review. *Urol Int*. 2021;105(3-4):247-256. doi: 10.1159/000511615. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33285541; PMCID: PMC8006587.

11: Angulo JC, Téllez C, Giammò A, González-Enguita C, Schoenburg S, Queissert F, Szczesniowski J, González R, Romero A, Gonsior A, Martins FE, Antunes-Lopes T, Cruz F, Rourke K. Results of Adjustable Trans-Obturator Male System in Patients with Prostate Cancer Treated with Prostatectomy and Radiotherapy: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2023 Jul 17;12(14):4721. doi: 10.3390/jcm12144721. PMID: 37510835; PMCID: PMC10380664.

12: Schönburg S, Bauer W, Mohammed N, Brössner C, Fornara P. *De novo* OAB After ATOMS: An Underestimated Problem or a Rare Side Effect? *Front Surg*. 2019 Dec 17;6:72. doi: 10.3389/fsurg.2019.00072. PMID: 31921886; PMCID: PMC6928117.

13: Angulo JC, Rourke K, Queissert F, Giammò A, Schönburg S, Cruz F, Martins FE, Gonsior A, González-Enguita C. Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) Infection: Causative Organisms and Clinical Profile. *Urology*. 2021 Nov;157:120-127. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.111. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34425151.

14: Schönburg S, Murgas S, Fornara P, Michel MC. Associations between the Patient Perception of Bladder Condition score and overactive bladder syndrome symptoms at baseline and upon treatment. *Neurourol Urodyn*. 2022 Aug;41(6):1399-1405. doi: 10.1002/nau.24960. Epub 2022 May 20. PMID: 35593001.

15: Queissert F, Rourke K, Schönburg S, Giammò A, Gonsior A, González-Enguita C, Romero A, Schrader AJ, Cruz F, Martins FE, Dorado JF, Angulo JC. ATOMS (Adjustable Transobturator Male System) Is an Effective and Safe Second-Line Treatment Option for Recurrent Urinary Incontinence after Implantation of an AdVance/AdVance XP Fixed Male Sling? A Multicenter Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2021 Dec 24;11(1):81. doi: 10.3390/jcm11010081. PMID: 35011821; PMCID: PMC8745557.

16: Schönburg S, Bukethal T, Fornara P. Does age alone negatively predict the outcome of sacral neuromodulation? A single-centre retrospective observational study. *BMC Urol*. 2020 May 14;20(1):55. doi: 10.1186/s12894-020-00621-6. PMID: 32410612; PMCID: PMC7227205.

17: Schönburg S. Minimal-invasive Behandlungen für Symptome des unteren Harntrakts bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie: eine Netzwerkmetaanalyse [Minimally invasive treatment for symptoms of the lower urinary tract in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis]. *Urologie*. 2022 Oct;61(10):1122-1126. German. doi:

10.1007/s00120-022-01936-y. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083341.

18: Theil G, Boehm C, Fischer K, Bialek J, Hoda R, Weber E, Schönburg S, Kawan F, Fornara P. *In vivo* isolation of circulating tumor cells in patients with different stages of prostate cancer. *Oncol Lett*. 2021 May;21(5):357. doi: 10.3892/ol.2021.12618. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33747214; PMCID: PMC7967937.

19: Schönburg S. Prostataobstruktionsassoziierte Symptome der unteren Harnwege : Behandlung mit Anticholinergika in Kombination mit Alpha-Blockern [Benign prostatic obstruction-associated symptoms of the lower urinary tract : Treatment with anticholinergics in combination with alpha-blockers]. *Urologe A*. 2021 Sep;60(9):1188-1191. German. doi: 10.1007/s00120-021-01617-2. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34357409.

20: Schönburg S, Anheuser P, Kranz J, Fornara P, Oubaid V. Cognitive training for robotic surgery: a chance to optimize surgical training? A pilot study. *J Robot Surg*. 2021 Oct;15(5):761-767. doi: 10.1007/s11701-020-01167-3. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185847; PMCID: PMC8423692.

21: Angulo JC, Schönburg S, Giammò A, Abellán FJ, Arance I, Lora D. Systematic review and meta-analysis comparing Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) and Adjustable Continence Therapy (ProACT) for male stress incontinence. *PLoS One*. 2019 Dec 2;14(12):e0225762. doi: 10.1371/journal.pone.0225762. PMID: 31790490; PMCID: PMC6886794.

22: Siech C, Knipper S, Bellut L, Herlemann A, Müller K, Pompe R, Walach TM, Wiemer L, Welte MN, Weinberger S, Greiser EM, Schönburg S. Einflussfaktoren für die Berufszufriedenheit von Urologinnen – Ergebnisse einer Befragung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) [Factors influencing job satisfaction of female urologists-results of a survey by the German Society of Urology (DGU)]. *Urologie*. 2023 Aug 17. German. doi: 10.1007/s00120-023-02164-8. Epub ahead of print. PMID: 37589741.

23: Dieckmann KP, Pokrivcak T, Geczi L, Niehaus D, Dralle-Filiz I, Matthies C, Dienes T, Zschäbitz S, Paffenholz P, Gschliesser T, Pichler R, Mego M, Bader P, Zengerling F, Heinzelbecker J, Krausewitz P, Krege S, Aurilio G, Aksoy C, Hentrich M, Seidel C, Törzsök P, Nestler T, Majewski M, Hiester A, Buchler T, Vallet S, Studentova H, Schönburg S, Niedersüß-Beke D, Ring J, Trenti E, Heidenreich A, Wülfing C, Isbarn H, Pichlmeier U, Pichler M. Single-course bleomycin, etoposide, and cisplatin (1xBEP) as adjuvant treatment in testicular nonseminoma clinical stage 1: outcome, safety, and risk factors for relapse in a population-based study. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Mar 31;14:17588359221086813. doi: 10.1177/17588359221086813. PMID: 35386956; PMCID: PMC8977693.

24: Angulo JC, Schönburg S, Giammò A, Queissert F, Gonsior A, González-Enguita C, Martins FE, Rourke K, Cruz F. Artificial urinary sphincter or a second adjustable transobturator male system offer equivalent outcomes in patients whom required revision on the initial ATOMS device: An international multi-institutional experience. *Neurourol Urodyn.* 2021 Mar;40(3):897-909. doi: 10.1002/nau.24646. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33645867.

25: Schönburg S. Körperliche Aktivität bei Symptomen der unteren Harnwege infolge einer gutartigen Prostataobstruktion [Physical activity for symptoms of the lower urinary tract due to benign prostatic obstruction]. *Urologe A.* 2020 Sep;59(9):1107-1109. German. doi: 10.1007/s00120-020-01287-6. PMID: 32748064.

10) Unterschriftenblatt

Dr. med. Laura Elisa Wiemer

PD. Dr. med. Sandra Schönburg

Prof. Dr. med. Christian Gratzke

Dipl.-Stat. Michael Bulitta

Prof. Dr. Walter Lehmacher

Prof. Dr. med. Kurt Miller

11) Anlagen

1. Fragebögen

1) IPSS

Alle Angaben beziehen sich auf die letzten 4 Wochen		Niemals	Seltener als in einem von fünf Fällen	Seltener als in der Hälfte der Fälle	Ungefähr in der Hälfte der Fälle	In mehr als der Hälfte der Fälle	Fast immer
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 (Harnstottern)?	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? (Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen).	0	1	2	3	4	5
Gesamtsymptomen-Score IPSS =							

Ergebnis:

IPSS 0-7:

Milde oder gar keine Symptome.

IPSS 8-19:

Mittelgradige Symptome.

IPSS: 20-35:

Schwere Symptome.

2) Lebensqualitätsindex IPSS Frage 8

Lebensqualitätsindex							
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern würden?	Aus- gezeichnet	Zu- frieden	Überwie- gend zufrieden	Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	Überwiegend unzufrieden	Unglücklich	Sehr schlecht
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

2) OAB-q-SF Teil 1 Symptomscore

Wie sehr haben Ihnen die folgenden Symptome während der letzten 4 Wochen zu schaffen gemacht?	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Stark	Sehr stark
1. Unangenehmer Harndrang	1	2	3	4	5	6
2. Plötzlicher Harndrang ohne oder mit wenig Vorwarnung	1	2	3	4	5	6
3. Versehentlicher Abgang kleiner Urinmengen	1	2	3	4	5	6

4. Wasserlassen während der Nacht	1	2	3	4	5	6
5. Aufwachen in der Nacht, weil Sie Wasser lassen mussten	1	2	3	4	5	6
6. Unfreiwilliger Harnverlust verbunden mit einem starken Harndrang	1	2	3	4	5	6

3) OAB-q-SF Teil 2 gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie oft haben Ihre Blasensymptome in den vergangenen 4 Wochen...	Nie	Selten	Manchmal	Ziemlich oft	Meistens	Immer
1. Sie dazu veranlasst, an öffentlichen Orten „Fluchtwege“ zu Toiletten zu planen?	1	2	3	4	5	6
2. Ihnen das Gefühl gegeben, dass mit Ihnen etwas nicht stimmt?	1	2	3	4	5	6
3. Sie daran gehindert sich ordentlich auszuschlafen?	1	2	3	4	5	6
4. dazu geführt, dass Sie über die Zeit, die Sie auf der Toilette verbringen, frustriert oder verärgert waren?	1	2	3	4	5	6
5. Sie dazu veranlasst, Aktivitäten fernab von Toiletten zu meiden (z.B. Spaziergehen, Laufen, Wandern)	1	2	3	4	5	6
6. Sie aus dem Schlaf geweckt?	1	2	3	4	5	6
7. dazu geführt, dass Sie Ihre körperlichen Aktivitäten (Training, Sport,	1	2	3	4	5	6

etc.) einschränken mussten?						
8. Ihnen Probleme mit Ihrem Partner/Ehemann bzw. Ihrer Partnerin/Ehefrau verursacht?	1	2	3	4	5	6
9. dazu geführt, dass Sie sich bei Reisen mit anderen unwohl fühlten, weil Sie Toilettenpausen einlegen mussten?	1	2	3	4	5	6
10. Ihre Beziehung zu Familie und Freunden beeinträchtigt?	1	2	3	4	5	6
11. Sie daran gehindert den nötigen Schlaf zu bekommen?	1	2	3	4	5	6
12. Sie in peinliche Situationen gebracht?	1	2	3	4	5	6
13. dazu geführt, dass Sie die nächstgelegene Toilette ausfindig machten, sobald Sie an einem Ort eintrafen, an dem Sie noch nie zuvor gewesen waren?	1	2	3	4	5	6

12) Literaturverzeichnis

1. Gravas S., Cornu J.N., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W., Mamoulakis C., et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male LUTS Including Benign Prostatic Obstruction.: European Association of Urology; Arnhem, The Netherlands: 2022; 2022.
2. Dumoulin C, Hay-Smith J, Habee-Seguin GM, Mercier J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women: a short version Cochrane systematic review with meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(4):300-8. doi: 10.1002/nau.22700.
3. Miernik A, Gratzke C. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(49):843-54. doi: 10.3238/arztebl.2020.0843.
4. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(5):788-96. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.007.
5. Akerla J, Pesonen JS, Poyhonen A, Koskimäki J, Hakkinen J, Huhtala H, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Mortality among Finnish Men: The Roles of Symptom Severity and Bother. *J Urol*. 2022;207(6):1285-94. doi: 10.1097/JU.0000000000002450.
6. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.109.
7. Abdelmoteleb H, Jefferies ER, Drake MJ. Assessment and management of male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Int J Surg*. 2016;25:164-71. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.11.043.
8. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):348-52. doi: 10.1002/nau.20994.
9. Berges R. [Epidemiology of benign prostatic syndrome. Associated risks and management data in German men over age 50]. *Urologe A*. 2008;47(2):141-8. doi: 10.1007/s00120-008-1624-6.
10. Homma Y, Gotoh M, Kawauchi A, Kojima Y, Masumori N, Nagai A, et al. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2017;24(10):716-29. doi: 10.1111/iju.13401.
11. Schmidt F, Thüroff JW. Funktionsstörungen des unteren Harntraktes – Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Thieme; 2019.
12. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57; discussion 64. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5.
13. Blanker MH, Alma HJ, Devji TS, Roelofs M, Steffens MG, van der Worp H. Determining the minimal important differences in the International Prostate Symptom Score and Overactive Bladder Questionnaire: results from an observational cohort study in Dutch primary care. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032795. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032795.

14. Schulze J. Aussagekraft des Internationalen Prostata Symptomen Score (IPSS) für Therapieplanung und Verlaufskontrolle bei der Benignen Prostatahyperplasie (BPH): Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2002.
15. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol.* 1995;154(5):1770-4. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66780-6.
16. Netto NR, Jr., de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology.* 1999;53(2):314-6. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00475-0.
17. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Moretti D, et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone. *Sci Rep.* 2017;7(1):15179. doi: 10.1038/s41598-017-15435-0.
18. Hut J, van der Heide WK, Kollen BJ, Messelink EJ, Blanker MH, Dekker JH. Pelvic floor muscle therapy or alpha-blocking agents for treatment of men with lower urinary tract symptoms: An exploratory randomized controlled trial. *Int J Urol.* 2017;24(6):473-4. doi: 10.1111/iju.13339.
19. Brown CT, Emberton M. Self-management for men with lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep.* 2009;10(4):261-6. doi: 10.1007/s11934-009-0043-6.
20. Albarqouni L, Sanders S, Clark J, Tikkinen KAO, Glasziou P. Self-Management for Men With Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2021;19(2):157-67. doi: 10.1370/afm.2609.
21. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res.* 2002;11(6):563-74. doi: 10.1023/a:1016370925601.
22. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology.* 2006;67(3):536-40. doi: 10.1016/j.urology.2005.09.035.
23. Groenendijk IM, Scheepe JR, Noordhoff TC, Blok BFM. The validation of the Dutch OAB-q SF: An overactive bladder symptom bother and health-related quality of life short-form questionnaire. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(6):1775-82. doi: 10.1002/nau.24074.
24. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Ré R. Ten-Language Translation and Harmonization of the International Prostate Symptom Score: Developing a Methodology for Multinational Clinical Trials. *European Urology.* 1997;31:129-40. doi: 10.1159/000474438.
25. Coyne KS, Margolis MK, Thompson C, Kopp Z. Psychometric equivalence of the OAB-q in Danish, German, Polish, Swedish, and Turkish. *Value Health.* 2008;11(7):1096-101. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00346.x.

26. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int.* 2009;104(8):1104-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08497.x.
27. Van Asseldonk B, Barkin J, Elterman DS. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol.* 2015;22 Suppl 1:7-17.
28. Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL, Klutke CG, Monga AK, Yuen CK, et al. Validation of a two-item quantitative questionnaire for the triage of women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):767-73. doi: 10.1097/01.AOG.0000178168.33249.49.
29. Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(27):e974. doi: 10.1097/MD.0000000000000974.
30. Djavan B, Margreiter M, Dianat SS. An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol.* 2011;21(1):5-12. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834100ef.
31. Laborde EE, McVary KT. Medical management of lower urinary tract symptoms. *Rev Urol.* 2009;11(Suppl 1):S19-25.
32. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health.* 2004;7(4):455-63. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.74008.x.
33. Perchon LF, Pintarelli VL, Bezerra E, Thiel M, Dambros M. Quality of life in elderly men with aging symptoms and lower urinary tract symptoms (LUTS). *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):515-9. doi: 10.1002/nau.21008.
34. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, Bosch JL, Stricker BH, Sturkenboom MC. Treatment strategies, patterns of drug use and treatment discontinuation in men with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia: the Triumph project. *Eur Urol.* 2003;44(5):539-45. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00376-2.
35. Nichol MB, Knight TK, Wu J, Barron R, Penson DF. Evaluating use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2009;181(5):2214-21; discussion 21-2. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.033.
36. Umschau A. Was ist eine gutartige Prostatavergrößerung? 2019 [cited 2023 21.12.2023]; Available from: <https://www.apotheken-umschau.de/krankheiten-symptome/erkrankungen-der-maennlichen-geschlechtsorgane/was-ist-eine-gutartige-prostatavergroesserung-734349.html>.
37. Heßdörfer E. Mehr Augenmerk für LUTS. *Uro-News.* 2016;20(3):10-. doi: 10.1007/s00092-016-0990-4.
38. Widdison R, Rashidi A, Whitehead L. Effectiveness of mobile apps to improve urinary incontinence: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Nurs.* 2022;21(1):32. doi: 10.1186/s12912-022-00812-6.

Appendix

Tabelle 18 OAB-q-SF-Teil-1 - Subgruppenanalyse nach Alter – J2R (FAS)

			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-1 (%)	Alter ≤ 60 Jahre	n	56	56	71	71
		Mittelwert	52.98	33.47	51.13	50.14
		SD	21.66	21.69	20.24	18.78
		LSMean-Differenz	-18.0			
		95 % KI	-22.6; -13.4			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
	Alter > 60 Jahre	n	56	56	54	54
		Mittelwert	46.90	26.83	52.22	49.61
		SD	17.23	16.20	17.02	20.00
		LSMean-Differenz	-19.6			
		95 % KI	-25.4; -13.8			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB SF– Overactive Bladder Questionnaire Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Tabelle 19 OAB-q-SF-Teil-2 - Subgruppenanalyse nach Alter – J2R (FAS)

.5			Intervention (n=112)		Kontrolle (n=125)	
			BL	Woche 12	BL	Woche 12
OAB-q-SF-Teil-2 (Scorepunkte)	Alter ≤ 60 Jahre	n	56	56	71	71
		Mittelwert	40.43	28.00	40.75	40.06
		SD	12.61	11.38	11.26	11.02
		LSMean-Differenz	-11.8			
	Alter > 60 Jahre	95 % KI	-14.5; -9.2			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			
		n	56	56	54	54
		Mittelwert	35.93	24.95	38.20	36.91
		SD	11.13	8.38	10.89	11.64
		LSMean-Differenz	-10.5			
		95 % KI	-13.4; -7.7			
		p (ANCOVA)	< 0.0001			

OAB SF– Overactive Bladder Questionnaire Short Form, J2- Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, BL – Baseline, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung, LSMean – Least square Mean, KI – Konfidenzintervall, ANCOVA – Analysis of covariance

Tabelle 20 International Prostate Symptom Score - FAS with multiple imputations (J2R)

Subgruppe: Alter <= 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
IPSS Total Score at baseline (0-35)	Interventio n	80	17.80	6.32	6	17.00	33				
	Kontrolle	86	17.43	6.33	3	16.50	32				
IPSS Total Score at Week 12 (0-35)	Interventio n	80	10.92	5.00	0	11.00	24				
	Kontrolle	86	17.87	6.38	5	19.00	32				
IPSS Total Score change from baseline (0-35)	Interventio n	80	-6.88	5.60	-24	-6.00	5	-7.2 (0.6)	(-8.4, -6.0)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	0.44	2.90	-6	0.00	10				
IPSS Relative change from baseline [%]	Interventio n	80	-36.98	24.45	-100	-38.46	38	-42.6 (4.0)	(-50.4, -34.7)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	5.58	26.60	-46	0.00	133				

Tabelle 21 International Prostate Symptom Score - FAS with multiple imputations (J2R)

Subgruppe: Alter > 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
IPSS Total Score at baseline (0-35)	Interventio n	32	16.53	5.73	7	16.00	27				
	Kontrolle	39	18.28	5.29	3	18.00	28				
IPSS Total Score at Week 12 (0-35)	Interventio n	32	9.87	4.99	3	8.49	20				
	Kontrolle	39	17.23	6.61	5	17.00	30				
IPSS Total Score change from baseline (0-35)	Interventio n	32	-6.66	5.71	-21	-5.50	1	-6.3 (1.2)	(-8.7, -3.9)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-1.05	5.22	-21	0.00	12				
IPSS Relative change from baseline [%]	Interventio n	32	-38.06	25.52	-81	-37.41	5	-35.9 (7.5)	(-50.8, -21.0)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-2.19	35.35	-81	0.00	133				

Tabelle 22 *Bladder Questionnaire - Teil 1 - [% Max Total Score] - FAS with multiple imputations (J2R)*

Subgruppe: Alter <= 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 1 Score at baseline (0-100%)	Interventio n	80	51.00	20.32	10	50.00	87				
	Kontrolle	86	50.23	19.56	13	50.00	97				
OAB Teil 1 Score at Week 12 (0-100%)	Interventio n	80	32.35	20.44	0	30.00	86				
	Kontrolle	86	50.08	19.04	7	48.33	97				
OAB Teil 1 Score change from baseline (0-100%)	Interventio n	80	-18.65	16.06	-53	-16.67	20	-18.3 (2.1)	(-22.4, -14.2)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	-0.16	12.69	-50	0.00	50				
OAB Teil 1 Relative change from baseline [%]	Interventio n	80	-37.68	30.65	-100	-44.10	67	-41.7 (5.2)	(-51.9, -31.5)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	4.05	35.53	-67	0.00	214				

Tabelle 23 *Overactive Bladder Questionnaire - Teil 1 - [% Max Total Score] - FAS with multiple imputations (J2R)*

Subgruppe: Alter > 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 1 Score at baseline (0-100%)	Intervention	32	47.29	18.15	17	48.33	100				
	Kontrolle	39	54.62	17.04	20	53.33	93				
OAB Teil 1 Score at Week 12 (0-100%)	Intervention	32	25.66	15.95	0	26.67	62				
	Kontrolle	39	49.55	19.91	3	50.00	96				
OAB Teil 1 Score change from baseline (0-100%)	Intervention	32	-21.63	18.48	-83	-18.33	2	-19.7 (3.7)	(-27.2, -12.2)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-5.07	15.67	-50	0.00	17				
OAB Teil 1 Relative change from baseline [%]	Intervention	32	-45.80	29.68	-100	-46.67	8	-39.2 (7.5)	(-54.1, -24.3)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-6.56	32.60	-94	0.00	71				

Tabelle 24 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 2 - FAS with multiple imputations (J2R)

Subgruppe: Alter <= 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Interventio n	80	38.83	12.01	17	37.00	72				
	Kontrolle	86	39.65	11.05	18	37.50	65				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Interventio n	80	26.82	10.36	13	25.50	67				
	Kontrolle	86	39.26	11.04	13	37.50	69				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Interventio n	80	-12.01	10.18	-40	-9.00	3	-11.9 (1.1)	(-14.1, -9.6)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	-0.40	5.77	-18	0.00	14				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Interventio n	80	-29.23	19.83	-67	-29.06	10	-29.3 (2.7)	(-34.7, -23.9)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	86	0.08	15.33	-57	0.00	47				

Tabelle 25 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 2 - FAS with multiple imputations (J2R)

Subgruppe: Alter > 65 Jahre

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Interventio n	32	36.56	12.22	16	36.00	66				
	Kontrolle	39	39.64	11.44	21	38.00	67				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Interventio n	32	25.91	9.30	13	26.50	49				
	Kontrolle	39	37.46	12.07	13	36.00	69				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Interventio n	32	-10.65	10.65	-37	-7.00	0	-9.6 (1.9)	(-13.4, -5.8)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-2.18	7.29	-27	0.00	11				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Interventio n	32	-26.43	19.89	-65	-20.33	0	-21.8 (4.6)	(-31.0, -12.6)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	39	-4.65	18.87	-55	0.00	37				

Tabelle 26 OAB-q-SF-Teil-2 – Subgruppe BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ – J2R (FAS)

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	41	37.98	11.78	16	37.00	66				
	Kontrolle	52	40.40	10.48	23	40.00	67				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Intervention	41	26.64	10.20	13	26.00	59				
	Kontrolle	52	39.67	9.70	25	39.00	69				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Intervention	41	-11.34	8.79	-40	-9.00	0	-11.4 (1.4)	(-14.1, -8.7)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	52	-0.73	5.88	-18	0.00	11				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Intervention	41	-29.09	16.99	-61	-27.08	0	-28.9 (3.3)	(-35.4, -22.3)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	52	-0.22	14.66	-32	0.00	37				

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	70	38.11	12.29	16	36.00	72				
	Kontrolle	73	39.11	11.61	18	36.00	65				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Intervention	70	26.28	10.09	13	25.00	67				
	Kontrolle	73	38.00	12.41	13	36.00	69				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Intervention	70	-11.84	11.10	-37	-8.00	3	-11.1 (1.4)	(-13.8, -8.4)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	73	-1.11	6.63	-27	0.00	14				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Intervention	70	-28.43	21.31	-67	-23.86	10	-26.2 (3.3)	(-32.7, -19.7)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	73	-2.24	17.88	-57	0.00	47				

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	31	39.52	12.35	24	37.00	72				
	Kontrolle	38	41.18	11.43	21	43.00	65				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Intervention	31	29.71	10.34	16	28.00	67				
	Kontrolle	38	40.34	12.16	16	42.00	65				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Intervention	31	-9.80	10.22	-37	-7.00	0	-9.5 (1.9)	(-13.2, -5.7)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	38	-0.84	6.73	-27	0.00	14				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Intervention	31	-23.08	17.77	-57	-19.44	0	-21.7 (4.1)	(-29.9, -13.4)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	38	-1.42	16.60	-47	0.00	47				

Tabelle 27 OAB-q-SF-Teil-2 – Subgruppe Ohne Medikamente für Blasenbeschwerden – J2R (FAS)

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	80	37.50	11.96	16	36.00	66				
	Kontrolle	87	38.98	11.00	18	36.00	67				
OAB Teil 2 Score at Week 12 (13-78)	Intervention	80	25.24	9.72	13	23.00	59				
	Kontrolle	87	37.98	10.98	13	36.00	69				
OAB Teil 2 Score change from baseline (13-78)	Intervention	80	-12.26	10.34	-40	-9.00	3	-11.8 (1.1)	(-14.0, -9.5)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	87	-1.00	6.16	-18	0.00	11				
OAB Teil 2 Relative change from baseline [%]	Intervention	80	-30.44	20.37	-67	-30.29	10	-29.1 (2.9)	(-34.7, -23.4)	<0.0001	<0.0001
	Kontrolle	87	-1.38	16.67	-57	0.00	37				

	Frage			Intervention (n=112)	Kontrolle (n=125)
OAB-q-SF- Teil-1 (%)	1	BL	MW SD	3.98 1.14	3.94 1.14
		Woche 12	MW SD	2.81 1.07	3.80 1.19
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-1.17 1.09	-0.15 0.96
		LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-1.0/-1.2; -0.8	
	2	BL	MW SD	3.63 1.34	3.82 1.30
		Woche 12	MW SD	2.56 1.25	3.61 1.28
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-1.07 1.09	-0.21 1.01
		LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-0.9/-1.2; -0.7	
	3	BL	MW SD	2.71 1.48	2.98 1.56
		Woche 12	MW SD	1.95 1.12	2.95 1.48
		Änderung Woche 12 minus BL	MW SD	-0.76 1.02	-0.03 1.03

	4	LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-0.8/-1.0; -0.6	
		BL	MW	3.83	3.81
			SD	1.48	1.34
		Woche 12	MW	2.84	3.74
	5		SD	1.40	1.35
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-0.99	-0.06
			SD	1.34	1.00
		LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-0.9/-1.2; -0.7	
	6	BL	MW	4.04	4.02
			SD	1.46	1.23
		Woche 12	MW	2.84	3.99
			SD	1.36	1.27
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-1.21	-0.03
			SD	1.27	0.92
		LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-1.2/-1.4; -0.9	
		BL	MW	2.79	2.90
			SD	1.67	1.61
		Woche 12	MW	2.06	2.86
			SD	1.29	1.65
		Änderung Woche 12 minus BL	MW	-0.73	-0.03
			SD	1.14	1.15
		LSMeans/95%- Konfidenzintervall		-0.7/-1.0; -0.5	

J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, OAB SF– Overactive Bladder Questionnaire Short Form, BL – Baseline, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung

Tabelle 28 Demographie - 1 - Dropouts

Population: Full Analysis Set

Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum
Alter [Jahre]	Intervention	6	63.33	8.07	54	63.00	76
	Kontrolle	1	79.00		79	79.00	79
Größe [cm]	Intervention	6	182.00	7.27	175	181.50	192
	Kontrolle	1	167.00		167	167.00	167
Gewicht [kg]	Intervention	6	102.50	18.12	87	98.00	135
	Kontrolle	1	61.00		61	61.00	61

Tabelle 29 Demographie - 1 - Completers

Population: Full Analysis Set

Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum
Alter [Jahre]	Intervention	106	58.29	12.08	21	60.00	82
	Kontrolle	124	57.98	12.58	21	60.00	84
Größe [cm]	Intervention	105	180.39	7.68	160	180.00	205
	Kontrolle	124	179.71	7.17	159	180.00	207
Gewicht [kg]	Intervention	106	86.67	15.33	62	86.00	175
	Kontrolle	124	85.59	14.89	57	82.00	140

Tabelle 30 International Prostate Symptom Score - FAS with multiple imputations (Dropouts)

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
IPSS Total Score at baseline (0-35)	Intervention	6	13.67	4.97	9	12.00	22				
	Kontrolle	1	24.00		24	24.00	24				

Tabelle 31 International Prostate Symptom Score - FAS with multiple imputations (Completers)

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
IPSS Total Score at baseline (0-35)	Intervention	106	17.65	6.17	6	17.00	33				
	Kontrolle	124	17.65	6.02	3	17.00	32				

Tabelle 32 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 1 - [% Max Total Score] - FAS with multiple imputations (J2R) - Dropouts

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 1 Score at baseline (0-100%)	Intervention	6	54.44	17.97	30	53.33	83				
	Kontrolle	1	93.33		93	93.33	93				

Tabelle 33 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 1 - [% Max Total Score] - FAS with multiple imputations (J2R) – Completers

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 1 Score at baseline (0-100%)	Intervention	106	49.69	19.86	10	50.00	100				
	Kontrolle	124	51.26	18.55	13	50.00	97				

Tabelle 34 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 2 - FAS with multiple imputations (J2R) – Dropouts

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	6	39.17	16.17	25	32.50	68				
	Kontrolle	1	57.00		57	57.00	57				

Tabelle 35 Overactive Bladder Questionnaire - Teil 2 - FAS with multiple imputations (J2R) - Completers

								LS Mean Difference			
Variable	Treatment	n	Mean	S.D.	Minimum	Median	Maximum	Estimate (S.E.)	(95% CI)	P-value	P-value Wilcoxon
OAB Teil 2 Score at baseline (13-78)	Intervention	106	38.12	11.88	16	37.00	72				
	Kontrolle	124	39.51	11.06	18	37.50	67				