Studienbericht

"Kranus Edera - Behandlung der erektilen Dysfunktion"

Bezeichnung der klinischen Studie:

Studie zur multimodalen Selbstbehandlung der erektilen Dysfunktion mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Bezeichnung in der Studie "EDDIG"

Studienprodukt:

Kranus Health - Kranus Edera – App

Art der klinischen Studie:

Eine zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Studie mit 241 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:

DRKS00029182

Studienleiterin:

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Universitätsklinikum Münster, Alber-Schweitzer-Campus 1, D11, 48149 Münster

Stellvertretender Studienleiter:

Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, Universitätsklinikum Münster, Alber-Schweitzer-Campus 1, D11, 48149 Münster

Ethikvotum:

Positives Votum/Zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Gartenstraße 210 - 214, D-48147 Münster (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-217-f-S) am 26.04.2022.

Datum des Berichts:

Dezember 2022

Verfasser des Berichts:

Dr. med. Laura Wiemer, Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, Dipl.-Stat. Michael Bulitta, Prof. Dr. Walter Lehmacher, Prof. Dr.med. Kurt Miller

Versionen
1.1
1.2
2.0

Inhaltsverzeichnis

1) Zusammenfassung 5
a) Bezeichnung der klinischen Studie 5
b) Einleitung 5
c) Zweck der klinischen Studie 5
d) Beschreibung der Population für die klinische Studie 5
e) Verfahren in der klinischen Studie 5
f) Ergebnisse der Studie 6
g) Schlussfolgerung 6
h) Datum des Beginns der klinischen Studie 6
i) Datum des Abschlusses der klinischen Studie 6

2) Einleitung 6

3) Studienprodukt 7
a) Beschreibung des Studienprodukts 7
b) Vorgesehene Verwendung 9
c) Frühere vorgesehene Verwendung und Indikationen 9
d) Änderungen während der klinischen Studie 9

4) Klinischer Studienplan 9

a) Zielstellungen 9

b) Design 9
1) Typ der klinischen Studie 9
2) Endpunkte der klinischen Studie 9
3) Kontrollgruppe 11

c) Ethische Erwägungen 12

d) Qualitätssicherung der Daten 12

e) Population der Versuchspersonen für die klinische Studie 12
1) Ein- und Ausschlusskriterien 12
2) Stichprobengröße 13

f) Behandlung und Zuordnung 13

g) Nachuntersuchungen 13

h) Statistische Analyse 14
1. Hypothese 14
2. Berechnung der Stichprobengröße 14
1) Vorab aufgestellte Annahmen bezüglich der Effekte auf sekundäre Endpunkte 14
2) Verfahren der statistischen Analyse 14

5. Ergebnisse 16

a) Datum des Beginns der klinischen Studie 16

b) Datum des Studienabschlusses 16

c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukt 16

d) Demografische Angaben zu den Versuchspersonen 17

e) Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans 21

f) Analysen zum Studienprodukt 21
1) Alle im Studienplan vorgesehenen Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen 21
2) Eine Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Wirkungen des Produkts 39
3) Eine Auflistung aller beobachteten Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung geführt haben könnten und jede während der klinischen Studie durchgeführte Korrekturmaßnahme, sofern zutreffend 40
4) Alle erforderlichen Untergruppenanalysen für spezielle Populationen 40
5) Rechenschaftsablegung über alle Versuchspersonen mit einer Beschreibung, wie fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse behandelt wurden, einschließlich Angaben zu Versuchspersonen 47
6) Unterscheidungen zwischen primären Analysen, anderen vorab festgelegten Analysen und zusätzlichen Analysen. 47

6. Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen 48

a) Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit 48

b) Eine Bewertung von Risiken und Nutzen 49

c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse 50

d) Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen) 51

e) Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien 52

f) Einschränkungen der klinischen Studie 52

7. Abkürzungen und Definitionen 53

8. Ethische Gesichtspunkte 54

a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft 54

b) Konsultierte EK 54

9. Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie 54

a) Organisation der klinischen Studie 54

b) Studienleiter 54

c) Externe Organisationen 54

d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors 54

e) Publikationsliste der Studienleitung 55

10. Literaturverzeichnis 80

Appendix 1

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 7

1) Zusammenfassung

a) Bezeichnung der klinischen Studie

Prospektiv randomisierte Studie zur multimodalen Selbstbehandlung der erektilen Dysfunktion mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Studienakronym “EDDIG”.

b) Einleitung

Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion, ED) sind aufgrund der hohen Anzahl betroffener Männer, der weitreichenden negativen Auswirkungen dieser Störungen auf verschiedene Lebensbereiche und möglichen kardiovaskulären Folgeerkrankungen ein bedeutsames Gesundheitsproblem. Erektionsstörungen sind in der Mehrzahl der Fälle multifaktoriell verursacht, es bedarf einer ganzheitlichen Therapie mit multimodalen Behandlungsansätzen. Trotz der Häufigkeit der Problematik fällt es vielen Betroffenen schwer, persönliche Behandlungen in Anspruch zu nehmen. Wenn diese Hürde überwunden wird, fehlt es oft an der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen zur Therapie der ED in der Praxis. Apps und digitale Interventionen können durch ihren niedrigschwelligen Zugang, ihre zeitliche und örtliche Flexibilität die aktuelle Versorgungslage verbessern.

c) Zweck der klinischen Studie

Das primäre Ziel war es, die Wirksamkeit der Intervention Kranus Edera zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) organischen Ursprungs (ICD N48.4) bei Männern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen.

d) Beschreibung der Population für die klinische Studie

In die Studie wurden 241 männliche Patienten eingeschlossen. Die untersuchte Population der Studie waren Männer, die unter erektiler Dysfunktion organischen Ursprungs (ICD N48.4) litten und mindestens 18 Jahre alt waren.

e) Verfahren in der klinischen Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete zweiarmige 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 Edera-Therapie erhielten.

• Kontrollgruppe (KG), in der die Teilnehmer die übliche medizinische Versorgung erhielten (Wartelistengruppe).

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

f) Ergebnisse der Studie

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei der Interventionsgruppe eine Verbesserung aller drei primären Zielvariablen. Sowohl für den IIEF-5-Score, QoL-Med-Score sowie den PAM 13-Score konnten statistisch signifikante – unter Kontrolle des multiplen α-Niveaus von 5 % mittels der Bonferroni-Holm-Adjustierung - für den CfB von Baseline zur Woche 12 konfirmativ nachgewiesen werden. Die entsprechenden Behandlungseffekte lagen außerdem für alle diese Zielvariablen im klinisch relevanten Bereich.

g) Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die Intervention Kranus Edera, verglichen mit der Regelversorgung, wirksam für die Behandlung von Männern mit Erektionsstörung hinsichtlich der Verbesserung der erektilen Funktion, der Lebensqualität und der Patientenaktivierung sowie relevanter sekundärer Endpunkte im Vergleich zur Kontrollgruppe ist.

h) Datum des Beginns der klinischen Studie

First Patient In: 23.05.2022

i) Datum des Abschlusses der klinischen Studie

Last Patient Out: 30.10.2022

2) Einleitung

Kranus Edera ist eine digitale Gesundheitsanwendung für erwachsene Männer zur multimodalen Selbstbehandlung der erektilen Dysfunktion organischen Ursprungs (ICD N48.4).

Die Prävalenzdaten von Erektionsstörungen sind je nach Studie variabel. Die „Massachusetts Male Aging Study“ (MMAS) fand bei 17 % der befragten 40- bis 70-jährigen Männer ein minimales, bei 25 % ein moderates und bei immerhin 10 % ein komplettes Versagen der Erektion. Die Gesamtprävalenz lag folglich bei 52 % in der befragten Gruppe [1]. Im “Cologne Male Survey” zeigte sich eine Prävalenz bei den 30–80-Jährigen von 19,2 %, mit einem steilen altersbedingten Anstieg von 2,3 % zu 53,4 % [2]. Briken et al. konnten in einer großen Umfrage für Deutschland eine Lebenszeit-Prävalenz der ED von 22% zeigen, die ebenfalls eine Altersabhängigkeit mit 6,5% bei den 18- bis 25-Jährigen und 34,0% bei den 66- bis 75-Jährigen zeigte [3].Die vermutete Dunkelziffer ist dabei hoch.

Es gibt vielfältige Ursachen und Risikofaktoren von Erektionsstörungen. Bei rund 14% ist die ED rein psychisch bedingt. Vier von fünf Patienten leiden an einer primär organischen Ursache mit Vorliegen von Risikofaktoren [4].

Zu den bekannten Risikofaktoren einer ED gehören unter anderem Rauchen, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, COPD, chronische Lebererkrankungen, übermäßiger Alkoholkonsum und Bewegungsmangel [5]. Bei der

erektilen Dysfunktion handelt es sich um eine multidimensionale Erkrankung, die aus dem Zusammenspiel verschiedener organischer Konditionen, dem psychologischen -und Beziehungs-Status entsteht. Selbst bei jungen Patienten liegen oft organische Faktoren vor [5]. Dementsprechend wird in den urologischen Leitlinien eine ursächliche und ganzheitliche Therapie empfohlen [6].

Wirksamkeitsevaluation von Kranus Edera:

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

Primäre Ziele waren die Verbesserung der erektilen Dysfunktion, die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und die Verbesserung der Patientensouveränität/-aktivität. Die Beurteilung der positiven Versorgungseffekte erfolgte über validierte Fragebögen.

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

- Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer zusätzlich zur medizinischen Versorgung Zugang zur digitalen Gesundheitsanwendung Kranus Edera 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 Edera.

Primäre Studienendpunkte war die klinisch relevante Verbesserung nach Maßgabe der validierten Fragebögen IIEF-5 (International Index of Erectile Function) als Messinstrument der erektilen Funktion, QoL-Med (Quality of life measure) als Messinstrument der Lebensqualität und PAM-13 (Patient Activation Measures) als Messinstrument der Patientensouveränität zum Post-Messzeitpunkt (12 Wochen nach Randomisierung).

Sekundäre Endpunkte umfassten die Verbesserung relevanter-Risikofaktoren für die Herzkreislaufgesundheit wie Blutdruck, Bauchumfang, Waist-to-Hip-Ratio, BMI und Erhebung von Risikofaktoren wie z.B. Rauchen.

Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen festgelegt.

3) Studienprodukt

a) Beschreibung des Studienprodukts

Kranus Edera ist eine digitale App zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Erektionsstörungen. Der multidisziplinäre Ansatz beinhaltet mehrere Programmelemente, deren Wirksamkeit in der Behandlung von ED in der Literatur vielfach belegt worden ist. Das Studienprodukt basiert auf wirksamen Strategien, die die persönliche multidisziplinäre Behandlung mit den Schwerpunkten Herz-Kreislauf-Training, Beckenbodentraining und mentale-, verhaltenstherapeutische- und sexualtherapeutische Unterstützung abbilden und dem Patienten wesentliche Wissensinhalte zu seiner Erkrankung vermittelt.

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. Nach der medizinischen Freigabe für die weitere Anwendung folgen die Anwender einem detaillierten Interventionsprogramm, bestehend aus:

Basis Beckenbodenübungen:

Das tägliche Training besteht aus Übungen, die sich auf die Fähigkeit zur wiederholten Kontraktion der für die erektile Funktion relevanten Beckenbodenmuskulatur konzentrieren. Die Übungen werden mit Hilfe von Text, Videoanleitungen und interaktiven haptischen Softwareelementen vermittelt.

Physiotherapeutische Beckenboden Übungen:

Mehrmals pro Woche werden spezielle physiotherapeutische Übungen zum Training des Beckenbodens und der assoziierten Rumpf-und Bauchmuskulatur vorgeschlagen. Sie zielen sowohl auf die Verbesserung der kardiovaskulären Fitness als auch auf die Unterstützung der Grundübungen des Beckenbodens ab. Auch hier werden die Übungen mit Hilfe von Text- und detaillierten Videoanleitungen vermittelt.

Kardiovaskuläres Training:

Moderates (nach WHO-Definition) kardiovaskuläres Training nach dem Intervallprinzip mindestens zweimal pro Woche. Detaillierte Trainingspläne (abhängig von der individuellen körperlichen Fitness und körperlichen Beeinträchtigungen) sind in Audio, Text und Tabellen angegeben. Das Training kann mit einer Zeitschaltuhr verfolgt werden.

Mentale Inhalte:

Die Patienten erhalten wöchentlich neue Inhalte zu achtsamkeitsbasierten Ansätzen nach Strategien der kognitiven Verhaltenstherapie im Kontext der ED. Die Inhalte werden in Form von Audiosequenzen bereitgestellt.

Sexualtherapeutische Inhalte:

Das Programm beinhaltet fundierte Psychoedukation und sexualtherapeutische Inhalte nach dem Hamburger Modell und dem Sensualitätstraining (Sensate Focus). Die Inhalte werden in Form von Audiosequenzen bereitgestellt.

Bildungsinhalte:

Benutzer erhalten täglich Bildungsinhalte, um ihr Verständnis für die zugrundeliegenden Prinzipien der erektilen Funktion und den Einfluss von Lebensstilentscheidungen, wie der Ernährung auf die erektile Dysfunktion zu verbessern. Allgemeine Präventivmaßnahmen werden genauso wie psychische, habituelle und partnerschaftliche Zusammenhänge erklärt.

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 digitale Therapie-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 Edera zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (N48.4) bei Männern im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe zu untersuchen. Die Wirksamkeit wurde durch die Auswertung der validierten Fragebögen IIEF (für erektile Dysfunktion), QoL-Med (für Lebensqualität) und PAM-13 (für Patientensouveränität) überprüft.

b) Design

1) Typ der klinischen Studie

Es handelt sich um eine zweiarmige randomisierte kontrollierte 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 Lime Survey.

Primäre Studienendpunkte:

Als primärer Endpunkt wurde die klinisch relevante Verbesserung nach Maßgabe der validierten Fragebögen IIEF-5 (für erektile Dysfunktion), QoL-Med (für Lebensqualität) und PAM-13 (für Patientensouveränität) erhoben.

Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen nach Interventionsbeginn festgelegt.

Sekundäre Studienendpunkte:

- Als sekundäre Endpunkte wurden Blutdruckmessung (Dreifachmessung, in Ruhe, nach 10min entspanntem Sitzen), BMI-, Bauch- und Hüftumfangmessung, aufgenommen.

Beschreibung der primären Endpunkte:

Gesundheitszustand- IIEF-5

Als primäres Zielkriterium wurde der Schweregrad der erektilen Dysfunktion anhand des IIEF-5-Scores, dem internationalen „Index für erektile Funktion" in engl. „International Index of Erectile Function" festgelegt. Der IIEF- Score ist der am häufigsten international verwendete Fragebogen, wenn es um die Diagnose einer erektilen Dysfunktion und deren Schweregrad geht. Der in seiner Langform aus 15 Fragen bestehende Fragebogen wurde durch ein internationales Panel für die klinische Studie entwickelt und enthält neben Fragen zur sexuellen Funktion, Fragen zu sexuellem Verlangen sowie sexueller und allgemeiner Zufriedenheit. Die gekürzte Version legt den Fokus auf die erektile Funktion und eignet sich daher gut für die Diagnose einer erektilen Dysfunktion und die Einteilung in Schweregrade sowie den prä-post-Vergleich von Interventionen. Beide Versionen wurden vielfach validiert und sind im klinischen Alltag als auch in wissenschaftlichen Studien in Verwendung. Initial validiert wurde der IIEF bereits in 10 verschiedenen Sprachen 1997 durch Rosen et al [7]. Die gekürzte Version mit 5 Fragen wurde 1999 validiert [8]. Die Validierung der deutschen Übersetzung des International Index of Erectile Function erfolgte 2003 durch eine Arbeitsgruppe um Wiltink [9]. Mittlerweile liegt der IIEF in 32 Sprachen übersetzt vor. Die Fragen werden anhand einer 5-stufigen Likert-Skala beantwortet. Der Schweregrad der ED wird anhand einer Skala von 5-25 beurteilt: Keine erektile Dysfunktion 22–25, milde erektile Dysfunktion 17–21, milde bis moderate erektile Dysfunktion 12–16, moderate erektile Dysfunktion 8–11, schwere erektile Dysfunktion 7-5 Punkte.

Als Co-primäre Endpunkte wurden die Lebensqualität der Betroffenen sowie die Patientenaktivierung gewählt.

Lebensqualität- QoL-Med-Fragebogen

Die Lebensqualität bei erektiler Dysfunktion wurde mit dem QoL-Med Fragebogen evaluiert. Der aus 18 Fragen bestehende, psychometrische QoL-Med-Fragebogen erhebt die krankheitsbezogenen Auswirkungen der erektilen Dysfunktion auf Lebens- und Partnerschaftsqualität. Initial 1996 in England und den USA validiert [10], wurde der Fragebogen 2001 von einer Arbeitsgruppe in Mainz und Hannover für den deutschen Sprachraum übersetzt und validiert [11]. Die Items werden auf einer 4-stufigen Likert-Skala, (1=sehr stark, 2=ziemlich, 3=ein wenig, 4=überhaupt nicht) beantwortet und der Summenscore wurde auf eine Skala von 0-100 transformiert.

Patientenaktivierung-PAM-13

2004 wurde der Fragebogen PAM-13 (Patient-Activation-Measure) in den USA erstmals vorgestellt und validiert [12]. Dafür wurden 1515 Patienten eingeschlossen. Seitdem wurde der Fragebogeninternational aufgegriffen und in vielen Sprachen und Ländern validiert [13-16]. Ziel des Fragebogens ist es die aktive Patientenbeteiligung und den Umgang mit Ihrer Erkrankung zu erfassen. 2012 wurde die validierte deutsche Version erstmals auf dem 46. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin in Rostock vorgestellt. Die Validierung erfolgte in einem länderübergreifenden Projekt der Schweiz, Österreichs und Deutschlands [17]. Der Fragebogen verwendet eine Likert-Skala, die zwischen 1 und 4 verankert ist (1=stimmt nicht, 2= stimmt kaum, 3=stimmt eher, 4=stimmt genau) und auf eine Skala von 0-100 transformiert.

Tabelle 1 *Übersicht der primären Endpunkte*

Messinstrument	*Erhobenes Maß*	*Fragen-Anzahl*	*Antwortmöglich-keiten*	*Ergebnis-Reichweite*
IIEF-5	Erektionsfähigkeit	5	Likert-Graduierungs-Skala 1-5	5-25 Einteilung in Schweregrade
QoL-MED	Lebensqualität	18	Likert-Graduierungs-Skala 1-4	Transformierte Skala von 0 bis 100 (0 = niedrigste Lebensqualität, 100= höchste Lebensqualität)
PAM-13	Patientenaktivierung	13	Likert-Graduierungs-Skala 1-4	Transformierte Skala von 0 bis 100 (0 = niedrigstes Aktivierungslevel, 100= höchstes Aktivierungslevel)

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. 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 zur App.

c) Ethische Erwägungen

Alle Verfahren wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster geprüft und die Durchführung der Studie als ethisch unbedenklich eingeschätzt und genehmigt (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-217-f-S; Votum erfolgte am 26.04.2022). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert: DRKS00029182.

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 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 wurden, wurden nach aktuellen Sicherheitsstandards verschlüsselt. Auf Wunsch konnten die Daten jederzeit, ohne Angabe von Gründen, gelöscht werden. Alle Daten wurden 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 erektile Dysfunktion (ICD N48.4) wurden zwischen Mai und August 2022 über kooperierende Urologinnen und Urologen sowie Werbung (z. B. Studienwebsite, Google AdWords, Online-Werbebanner, Artikel in Zeitschriften, U-Bahnwerbung) rekrutiert.

1) Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
ICD 48.4, Erektionsstörung organischen Ursprungs
IIEF ≤ 21 auf IIEF-5-Fragebogen
Alter über 18 Jahre

Tabelle 3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Z.n. Prostatektomie (Prostataentfernung), Bestrahlung oder Seeds der Prostata
Z.n. größerer Operation im kleinen Becken mit wahrscheinlicher Beeinträchtigung der neurovaskulären Versorgung (z.B. Rektumresektion, Harnblasenentfernung)
Nervenerkrankungen mit wahrscheinlicher Beeinträchtigung der neurovaskulären Versorgung (z.B. Multiple Sklerose (MS), Parkinson, Z.n. Schlaganfall, Demenz, psychiatrische Erkrankungen)
Aktuell durchgeführte Autoinjektionstherapie (SKAT, MUSE)
Unfähigkeit physisch am Programm teilzunehmen
Vorliegen eines mittleren bis hohen kardiovaskulären Risikos (angelehnt an die Princeton Klassifikation [18]): ● **Mehr als 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie > 150/90 mmHg, Diabetes mellitus , Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, keinerlei moderate körperliche Aktivität nach WHO-Definition)** ● **Moderate, stabile oder instabile Angina pectoris** ● **Linksventrikuläre Dysfunktion oder Herzinsuffizienz NYHA III-IV** ● **Herzarrhythmien mit hohem Risiko** ● **Moderate bis schwere Valvulopathien** ● **Kardiomyopathien** ● **Blutdruck über 170/100 mmHg** ● **Herzinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 6 Wochen**

2) Stichprobengröße

Die Stichprobe umfasste 241 Teilnehmende (n_{IG} = 122, n_{KG} = 119).

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 zur App-Therapie. 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 Zufall 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 digitalen Intervention Kranus Edera. 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.

Ein Amendment des Studienprotokolls wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster bewilligt (Datum der Zustimmung 07.11.2022).

h) Statistische Analyse

1. Hypothese

Die digitale Therapie Kranus Edera ist bei Teilnehmern wirksamer – verglichen mit einer Wartelistenkontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung – bezüglich der Verbesserung der erektilen Funktion, der Lebensqualität und der Patientenaktivierung.

2. Berechnung der Stichprobengröße

Eine Poweranalyse ergab, dass eine Stichprobengröße von N = 188 Teilnehmern nötig ist, um die zuvor beschriebene Hypothese – der Überlegenheit der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Co-primären Endpunkte zum Post-Messzeitpunkt – zu überprüfen.

Die Rationale dazu:

Für den IIEF-5-Fragebogen ergibt sich bei einer Gruppendifferenz von 3 Punkten, einer Standardabweichung von 2.81 Punkten, einem Signifikanzniveau von alpha = 0.05 und einer Power von 95 % eine Fallzahl von 27 Patienten pro Arm. Um bis zu 20 % Drop-outs aufzufangen, wurde die Fallzahl um 25 % erhöht auf 2 x 33. Um die konservativen Effekte der Imputationen fehlender Werte aufzufangen, wurde die Fallzahl noch mal um 25 % auf 2 x 40 erhöht.

Bei einer Gruppendifferenz von 10 Punkten im QoL-MED oder im PAM-13, einer Standardabweichung von 22 Punkten (nach Imputationen für Drop-Outs), einem Signifikanzniveau von alpha = 0.025 für jeden der beiden Fragebögen und einer Power von 80 % ergab sich eine Fallzahl von 94 Patienten pro Arm.

Aus diesen Überlegungen heraus wurde die Fallzahl auf 2 x 94 = 188 Patienten festgelegt.

Um weitere statistische Signifikanz bei möglichen Dropouts zu erreichen, wurde eine Rekrutierung von 240 Teilnehmern angezielt.

1) Vorab aufgestellte Annahmen bezüglich der Effekte auf sekundäre Endpunkte

Es wurde untersucht ob die digitale Intervention einen Effekt auf relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren hat. Gemessen wurde dies durch eine Dokumentation des Blutdrucks, des Bauchumfangs, des Waist-to-Hip-Ratio und des BMI).

2) Verfahren der statistischen Analyse

Sämtliche statistische Analysen wurden mit der Software SAS® (Version 9.4) durchgeführt. Das multiple Signifikanzniveau wurde auf 0.05 (zweiseitig) festgelegt, wobei für die drei primären Zielvariablen eine Adjustierung des α-Niveaus gemäß der einer a-priori-Ordnung

sowie mittels Bonferroni-Holm-Verfahren erfolgte. Dies Verfahren kontrolliert das multiple α-Niveau von 5 %. Für sekundäre Zielvariablen dürfen die entsprechenden p-Werte nur rein explorativ interpretiert werden.

Grundsätzlich erfolgte die Auswertung nach dem Intention-to-Treat-Ansatz (ITT) in dem Full Analysis Set (FAS). Generell werden kontinuierliche Daten mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, d. h. mit Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum. Für die drei primären 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 Behandlung ausgewertet. Der mittlere Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels kleinster Quadrateschätzung des Mittelswertes (LSMeans) geschätzt. Ferner wurden die entsprechenden wurden 95-%-Konfidenzintervalle berechnet und berichtet. Für qualitative Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt.

Die Wirksamkeit des digitalen Programms wurde auf der Intention-to-Treat (ITT)-Basis in multipel imputierten Daten analysiert. Fehlende Werte wurden dabei unter Anwendung des mittels des Jump-to-reference-Prinzips (J2R) ersetzt. Weitere Sensitivitätsanalysen erfolgten mittels Last-observation-carried-forward-Prinzip (LOCF) oder Ersatz durch den empirischen Mittelwert. Für die drei Zielvariablen wurde weiterhin eine PP-Analyse unter Ausschluss der Dropouts durchgeführt.

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 Participant in: 23.05.2022

b) Datum des Studienabschlusses

Last Participant in: 05.08.2022

Last Participant out: 30.10.2022

c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukt

Patienten wurden zwischen Mai und August 2022 durch kooperierende Urologinnen und Urologen sowie Werbung (z. B. Studienwebsite, Google AdWords, Online-Werbebanner, Artikel in Zeitschriften, U-Bahnwerbung) rekrutiert. Insgesamt wurden 733 Studieninteressenten hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft. Von diesen Personen erfüllten 241 die Einschlusskriterien und unterschrieben die Einverständniserklärung. Diese 241 Teilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden randomisiert und der Interventionsgruppe (n = 122) oder der Kontrollgruppe (n = 119) zugeordnet. Allen Teilnehmern wurde die App kostenlos bereitgestellt (der Interventionsgruppe unmittelbar; der Kontrollgruppe 12 Wochen nach Randomisierung).

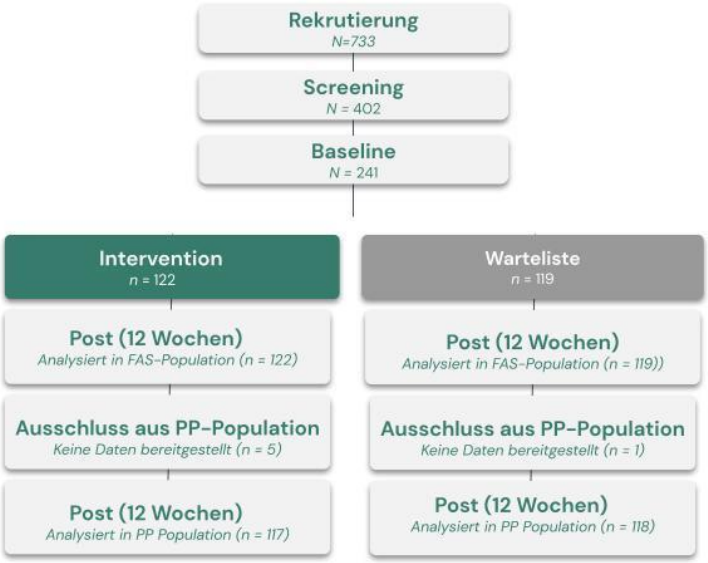

Abbildung 1 Disposition der Patienten

FAS – Full Analysis Set, PP – Per Protocol

Nur sechs Patienten (fünf Patienten der Interventionsgruppe, ein Patient der Kontrollgruppe) füllten die Befragung nach dem Erhebungszeitraum von 12 Wochen nicht mehr aus.

d) Demografische Angaben zu den Versuchspersonen

Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 51,78 Jahre (SD = 13,31 , Spanne = 24 - 81). Die beiden Behandlungsgruppen waren gut balanciert hinsichtlich der demographischen Variablen Lebensalter und Körpergröße, wobei allerdings die Patienten im Durchschnitt in der Interventionsgruppe etwas älter waren als die Patienten der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4). Praktisch nahm etwa die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen irgendwelche Medikamente; 13,4% der Kontrollgruppen - und 17,2% Interventions-Patienten nahmen PDE-5-Inhibitoren (Tabelle 5).

In der Kontrollgruppe war die Rate der Raucher leicht höher als in der Interventionsgruppe. Die Verteilung an Nebenerkrankungen war in beiden Gruppen ausgeglichen. Dabei war der Anteil der Patienten mit Diabetes (IG 9.8% vs. 5.9 % KG) und KHK (IG 3.2% vs. 0.8% KG) jeweils in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe höher (Tabelle 5).

Die meisten Patienten in beiden Behandlungsgruppen litten zu Baseline nicht an einer Urininkontinenz, bis auf 3 Patienten (2.46 %) der Interventionsgruppe.

Tabelle 4 Demographische Angaben kontinuierliche Variablen (FAS)

Variable	Gruppe	n	Mittelwert	S.D.	Minimum	Median	Maximum
Alter [Jahre]	KG	119	**49.74**	12.73	25	50.00	74
	IG	122	**53.76**	13.62	24	55.00	81
Größe [cm]	KG	119	181.13	6.87	163	180.00	200
	IG	121	180.70	6.35	163	180.00	196

FAS – Full Analysis Set, of life measure, n=Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung.

Tabelle 5 Demographische Angaben Risikofaktoren zu Baseline (FAS)

		Gruppe	
Parameter - n (%)		"KG N=119 "	"IG N=122 "
Medikation	Ja	59 (49.58%)	59 (48.36%)
	Nein	60 (50.42%)	58 (47.54%)
	N/A	0 (0.00%)	5 (4.10%)
Raucher	Ja	25 (21.01%)	20 (16.39%)
	Nein	94 (78.99%)	99 (81.15%)
	N/A	0 (0.00%)	3 (2.46%)
Operation an der Prostata (TUR-P, Ausschabung, Laser)	Ja	1 (0.84%)	5 (4.10%)
	Nein	118 (99.16%)	116 (95.08%)
	N/A	0 (0.00%)	1 (0.82%)
Urininkontinenz	Ja	0 (0.00%)	3 (2.46%)
	Nein	119 (100.00%)	118 (97.54%)
	N/A	0 (0.00%)	1 (0.82%)
IIEF-5 (Grad)	Keine ED	-	-
	Milde ED	15 (12.6%)	11 (9.0%)

	Milde bis moderate ED	56 (47.1%)	56 (45.9%)
	Moderate ED	36 (30.25%)	35 (28.69%)
	Schwere ED	12 (10.08%)	20 (16.39%)
PDE-5-Hemmer Einnahme	ja	16 (13.4%)	21 (17.2%)
Alter (Jahren)	< 30	6 (5.0%)	5 (4.1%)
	≥ 30 bis < 50	51 (42.9%)	39 (32.0%)
	≥ 50	62 (52.1%)	78 (63.9%)
BMI (kg/m²)	< 30	95 (79.83%)	97 (79.51%)
	≥ 30	23 (19.3%)	24 (19.7%)
	N/A	1 (0.84%)	1 (0.82%)
Irgendeine Krankheit dokumentiert	ja	49 (41.18%)	57 (46.72%)
RRs (mmHg)	< 130	68 (57.14%)	60 (49.18%)
	≥ 130	49 (41.2%)	62 (50.82%)
	N/A	2 (1.68%)	0 (0.00%)
Diabetes	ja	7 (5.9%)	12 (9.8%)
KHK	ja	1 (0.8%)	4 (3,2%)
Blutfetterkrankung	ja	12 (10.1%)	15 (12.3%)
BPH	ja	6 (5.0%)	11 (9.0%)
Depression	ja	5 (4.2%)	5 (4.1%)
Andere psychologische Störung	ja	0 (0%)	1 (0.8%)
Asthma	ja	3 (2.5%)	6 (4.9%)
COPD	ja	2 (1.7%)	2 (1.6%)
Hoher Blutdruck	ja	26 (21.85%)	23 (18.85%)

FAS – Full Analysis Set, IIEF – International Index of Erectile Function, ED – Erektile Dysfunktion, PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. BMI – Body mass index. RRs, - Systolischer Blutdruck, KHK – Koronare Herzkrankheit, BPH – Benigne Prostatahyperplasie, COPD – Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, TUR-P – Transurethrale Resektion der Prostata

Die Ausgangslagen (Baseline) des IIEF-5-Scores waren im Mittel balanciert zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe. Alle Patienten wiesen ferner eine Ausgangslage von höchstens 21 Scorepunkten auf und erfüllten somit das entsprechende Einschlusskriterium (Tabelle 5). Auch die transformierten QoL-MED- und PAM-13-Scores waren in der Ausgangslage durchschnittlich gut balanciert zwischen beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 6).

Der Schweregrad der Erektionsstörung war zwischen milder bis moderater und moderater Erektionsstörung ausgeglichen, in der Interventionsgruppe zeigten sich mehr Patienten mit schwerer ED (IG 16.39% vs. 10.08% KG) und weniger Patienten mit milder ED (IG 9% vs. KG 12,6%) (Tabelle 5).

Tabelle 6 Baseline-Werte der primären Endpunkte – J2R (FAS)

		Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
IIEF-5 (Scorepunkte)	Mittelwert SD	12.34 3.57	11.74 3.67
QoL-Med transformiert (Scorepunkte)	Mittelwert SD	43.07 11.84	44.64 11.26
PAM 13 transformiert (Scorepunkte)	Mittelwert SD	40.84 4.98	41.68 5.80

J2R - Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, IIEF – International Index of Erectile Function, QoL-Med – Quality of life measure, PAM – Patient Activation Measure, n=Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung.

e) Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans

Die Studie wurde in dem Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00029182 registriert. Das Studienprotokoll ist dem Antrag beigefügt. Die Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte unter Einhaltung des Studienprotokolls.

f) Analysen zum Studienprodukt

1) Alle im Studienplan vorgesehenen Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen

<u>Primäre Zielvariablen</u>

Primäre Zielvariablen waren die Verbesserung der erektilen Dysfunktion gemessen am IIEF-5-Fragebogen, Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemessen am QoL-Med-Fragebogen und die Verbesserung der Patientensouveränität/aktivität gemessen am PAM-13-Fragebogen.

Laut Studienprotokoll wurde eine Multiplizitätstrategie für mehrere primäre Endpunkte angewendet: Wenn es für den Endpunkt „IIEF-5“ einen signifikanten Gruppenunterschied ($p \leq 0.05$) gab, durfte für die beiden anderen Endpunkte auf signifikante Unterscheide getestet werden; diese beiden Tests wurden nach der Bonferroni-Holm-Methode auf dem Niveau von $alpha/2 < 0.025$ oder 0.05 durchgeführt.

IIEF-5-Score

Die Veränderung der erektilen Funktion, gemessen am „Internationalen Index der erektilen Funktion“ (IIEF-5) (Change from Baseline, CfB), von Baseline zu Woche 12 war eine der drei primären Zielvariablen. Als klinisch relevante Verbesserung wurde laut Studienprotokoll eine Änderung um mindestens 3 Scorepunkten als mittlerer Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen gewertet. Der IIEF-5 wird anhand einer Gesamtskala von 5-25 Punkten erfasst, die Spannweite liegt also bei 20 Punkten.

In der Ausgangslage (Baseline) waren die mittleren Scorewerte der Kontroll- und Interventionsgruppe in ähnlicher Größenordnung (siehe Tabelle 3). Alle Patienten hatten ferner Baseline-Werte von höchstens 21 Scorepunkten und erfüllten somit das Einschlusskriterium für eine erektile Dysfunktion (≤ 21 Scorepunkte). Die Interventionsgruppe verbesserte sich um 4.53 Scorepunkte im Vergleich zu 0.2 Scorepunkten der Kontrollgruppe. Damit zeigte sich eine Verbesserung von 22,65% der möglichen Gesamtscoreveränderung. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMeans) zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den CfB lag bei 4.2 Scorepunkten (95-%-Konfidenzintervall: 3.4; 5.0 Scorepunkte), wobei vereinzelt fehlende Werte des IIEF-5 mittels des Jump-to-reference-Prinzips (J2R) ersetzt worden waren. Dabei ist zu beachten, dass nur 6 fehlende Werte durch Imputation ersetzt werden mussten.

Der Behandlungseffekt war statistisch signifikant (p<0.0001) und der mittlere Behandlungsunterschied sowie das entsprechende 95- %-Konfidenzintervall lagen oberhalb der klinischen relevanten Gruppendifferenz von den festgesetzten 3 Scorepunkten zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe. Auch der Mindesteffekt (unteres Konfidenzintervall) lag mit 3.4 Punkten über der Relevanzgrenze von 3 Punkten (Tabelle 7). Die Effektstärke berechnet nach Cohen‘s d lag bei 1.36.

Tabelle 7 IIEF-5 – fehlende Werte ersetzt mit J2R (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
IIEF-5 (Score-punkte)	BL	Mittelwert SD	12.34 3.57	11.74 3.67
	Woche 12	Mittelwert SD	12.54 3.89	16.27 4.77
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	+0.20 2.06	+4.53 3.99
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		4,2	
	95-%-Konfidenzintervall		3.4; 5.0	
	p-Wert		<0.0001	

IIEF - International Index of Erectile Function. J2R – jump to reference. FAS – Full Analysis Set. BL – Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert.

Die nächste Abbildung zeigt die mittleren Profile der IIEF-5-Veränderungen von Baseline (Woche 0) zu Woche 12 in der FAS-Population (J2R).

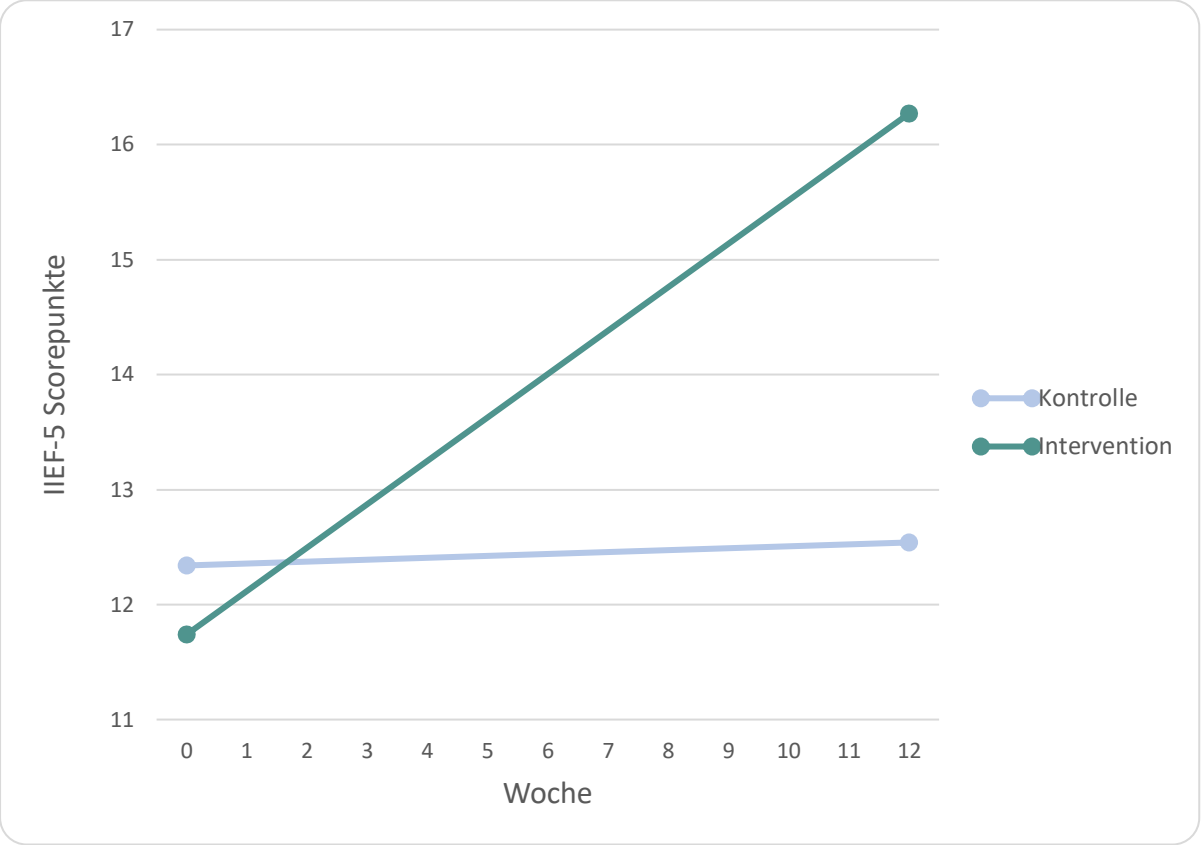

Abbildung 2 Mittlere IIEF-5-Profile über die Zeit (FAS, J2R)

Insgesamt verbesserten sich 82,8% der Interventionsgruppenpatienten im IIEF-5-Score, davon 57,4% der Patienten um mindestens 3 Punkte. Eine Verschlechterung zeigte sich bei 26,9% der Kontrollgruppenpatienten, aber nur bei 5,7% der Interventionsgruppenpatienten (Tabelle 8).

Tabelle 8 IIEF-5 Score Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R)

IIEF-5-Score	Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)	P-Wert
Verbesserung	33 (27.7%)	101 (82.8%)	<0.0001
Verbesserung um mind. 3 Punkte	8 (6.7%)	70 (57.4%)	
Keine Änderung	54 (45.4%)	14 (11.5%)	
Verschlechterung	32 (26.9%)	7 (5.7%)	

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. J2R – Jump-to-reference. mind - - mindestens. n – Stichprobenumfang.

Die beiden Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Werte mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) bzw. durch den empirischen Mittelwert der beobachteten Ausprägungen ersetzt wurden, lieferten ähnliche Ergebnisse wie die J2R-Auswertung (Tabelle 9).

Tabelle 9 IIEF-5 – fehlende Werte ersetzt mit LOCF und empirische Mittelwertimputation (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
IIEF-5 (Scorepunkte) LOCF	BL	Mittelwert SD	12.34 3.57	11.74 3.67
	Woche 12	Mittelwert SD	12.54 3.88	16.25 4.78
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	+0.19 2.06	+4.52 4.01
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.2	
	95-%-Konfidenzintervall		3.4; 5.0	
	p-Wert		<0.0001	
IIEF-5 (Score-punkte) Empirische Mittelwertimputation	BL	Mittelwert SD	12.34 3.57	11.74 3.67
	Woche 12	Mittelwert SD	12.52 3.88	16.24 4.73
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	+0.17 2.07	+4.50 4.11
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		+4.2	
	95-%-Konfidenzintervall		+3.4; +5.0	
	p-Wert		<0.0001	

IIEF - International Index of Erectile Function. LOCF – Last-observation-carried-forward. FAS – Full Analysis Set. BL – Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang.
SD - Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert.

In der Per-Protocol (PP)-Analyse zeigte sich eine Verbesserung von 4.77 Scorepunkten bei der Interventionsgruppe im Vergleich zu 0.19 Scorepunkten der Kontrollgruppe. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMeans) zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den CfB lag bei 4.4 Scorepunkten (95-%-Konfidenzintervall: 3.4; 5.0 Scorepunkte) (siehe Tabelle 10 IIEF-5 Veränderungen in der Per-Protocol-Analyse).

Tabelle 10 IIEF-5 Veränderungen in der Per-Protocol-Analyse

			Kontrolle (n=118)	Intervention (n=117)
IIEF-5 (Score-punkte)	BL	Mittelwert SD	12.32 3.58	11.68 3.65
	Woche 12	Mittelwert SD	12.52 3.89	16.39 4.77
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	+0.19 2.07	+4.71 3.98
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		+4.4	
	95-%-Konfidenzintervall		+3.6; +5.2	
	p-Wert		<0.0001	

IIEF - International Index of Erectile Function. PP – Per protocol Set. BL – Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert.

In der Interventionsgruppe verbesserte die große Mehrheit von Patienten um mindestens eine Kategoriestufe (66,4 %) verglichen zur Kontrolle (12,6 %). Verschlechterungen waren in der Kontrollgruppe deutlich häufiger festzustellen (13,4 %) als in der Interventionsgruppe (3,2 %), siehe Tabelle 11.

Tabelle 11 IIEF-5-Grad-Veränderungen von Baseline zu Woche 12– J2R (FAS)

IIEF-5- Grad		Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
Verbesserung um mindestens eine Kategorie	n (%)	15 (12.6)	81 (66.4)
Keine Änderung		88 (73.9)	37 (30.3)
Verschlechterung um mindestens eine Kategorie		16 (13.4)	4 (3.2)

IIEF - International Index of Erectile Function, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, ED – Erektile Dysfunktion, n – Stichprobenumfang oder Anzahl

Ferner konnte für alle fünf Einzelfragen des IIEF-5 explorativ ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsgruppen zugunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden (Appendix: Tabelle 34 und folgende)

QoL-Med-Score

Weiterer primärer Endpunkt war der QoL-Med-Score, er besteht aus 18 Fragen, ursprünglich quantifiziert auf einer Likert-Graduierungsskala von 1 (beste Lebensqualität) bis 4 (niedrigste Lebensqualität). Zur Analyse wurde der Summenscore in der Kodierungslogik der Originalarbeit [10] berechnet und gemäß folgender Formel auf eine Skala von 0 (niedrigste Lebensqualität) bis 100 (beste Lebensqualität) transformiert:

QoL (%) = (72-QoL-Summe)/54 mit Minimum=18 und Maximum = 72.

Zur Baseline-Erhebung waren beide Behandlungsgruppen im Mittel gut balanciert. Nach dem Erhebungszeitraum von 12 Wochen war in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung dieses Lebensqualitätsscores um 0.04% der maximalen Scorepunkte zu konstatieren. In der Interventionsgruppe jedoch kam es zu einer deutlichen mittleren Zunahme dieses Scores von 21,5% der maximalen Scorepunkte. Das entsprechende 95-%-Konfidenzintervall für den Behandlungseffekt reichte von 19,2% bis zu 26,0% der Scorepunkte und der Behandlungsunterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant (nach Bonferroni-Holm-Adjustierung), Cohen‘s d=1.47. Tabelle 12 zeigt die Werte im Full-Analysis-Set mit Ersatz fehlender Werte nach dem Jump-to-reference-Prinzip (J2R). Nur 6 Werte mussten durch Imputationen ersetzt werden. Abbildung 3 zeigt die mittleren Profile der QoL-Med-Score-Veränderungen von Baseline (Woche 0) zu Woche 12 in der FAS-Population.

Tabelle 12 QoL-Med-Score - fehlende Werte ersetzt mit J2R (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
QoL-Med (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	46.42 21.92	49.33 20.86
	Woche 12	Mittelwert SD	46.38 21.96	69.84 20.12
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-0.04 9.09	20.51 17.56
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		22.6	
	95-%-Konfidenzintervall		19.2; 26.0	
	p-Wert		<0.0001	

QoL-Med– Quality of life measure, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung.

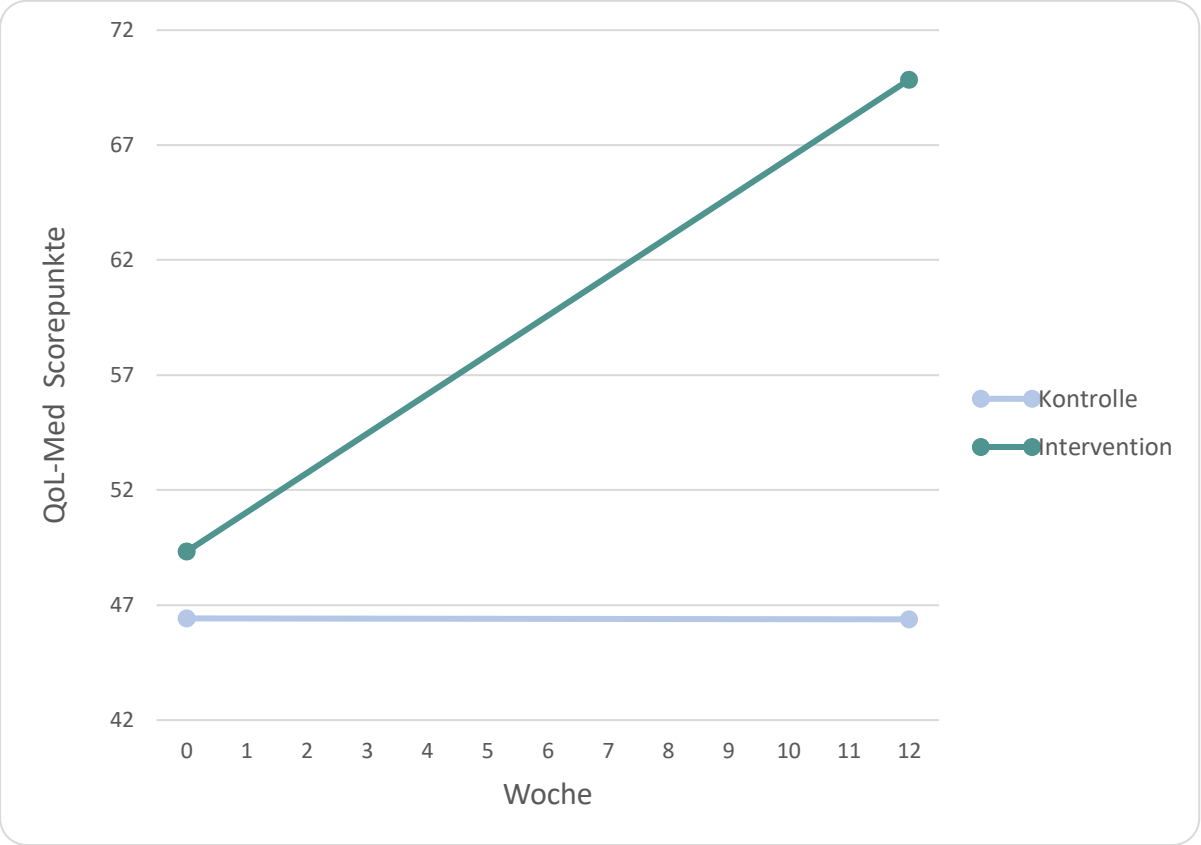

Abbildung 3 Mittlere QoL-Med-Score-Profile über die Zeit (FAS, J2R)

Tabelle 13 Qol-Med Score: Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R)

Qol-Med-Score	Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)	P-Wert
Verbesserung	39 (32.8%)	107 (87.7%)	<0.0001
Keine Änderung	39 (32.8%)	12 (9.8%)	
Verschlechterung	41 (36.5%)	3 (2.5%)	

Qol-Med - Quality of life Measure. FAS – Full Analysis Set. J2R – Jump-to-reference. mind - -mindestens. n – Stichprobenumfang. SD - Standardabweichung.

Tabelle 13 zeigt die prozentuellen Änderungen im QoL-Med-Score. So zeigt sich bei 87,7% der Interventionsgruppenpatienten eine Verbesserung der Lebensqualität, nur 2,5% gaben eine Verschlechterung an.

Weitere Sensitivitätsanalysen, bei der fehlende Werte mittels des LOCF-Prinzips oder durch empirische Mittelwerte ersetzt wurden, führten zu signifikanten Ergebnissen (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15). Bei zweiter Analyse zeigte sich der mittlere Behandlungseffekt mit einer Zunahme des Scores sogar mit 22.9%-Scorepunkten.

Tabelle 14 QoL-Med-Score - fehlende Werte ersetzt mit LOCF (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
QoL-Med (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	46.42 21.92	49.33 20.86
	Woche 12	Mittelwert SD	46.51 22.07	69.93 19.97
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.09 9.08	20.60 17.45
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		21.2	
	95-%-Konfidenzintervall		17.8; 24.5	
	p-Wert		<0.0001	

QoL-Med – Quality of life. LOCF – Last-observation-carried forward. FAS – Full Analysis Set, n - Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung

Tabelle 15 QoL-Med Score - fehlende Werte ersetzt mit empirischer Mittelwertimputation (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
QoL-Med (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	46.42 21.92	49.33 20.86
	Woche 12	Mittelwert SD	45.33 20.33	70.28 19.31
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-1.09 11.23	20.94 17.30
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		22.9	
	95-%-Konfidenzintervall		19.5; 26.3	
	p-Wert		<0.0001	

QoL-Med – Quality of life measure, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung,

Auch die zusätzliche durchgeführte PP-Analyse bestätigte die obigen Ergebnisse für den QoL-Med-Score (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 QoL-Med-Score (PP)

			Kontrolle (n=118)	Intervention (n=117)
QoL-Med (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	46.53 21.98	49.81 21.01
	Woche 12	Mittelwert SD	45.25 21.64	71.29 19.07
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.10 9.36	21.48 17.27
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		22.6	
	95-%-Konfidenzintervall		19.2; 26.0	
	p-Wert		<0.0001	

QoL-Med – Quality of life measure, PP – Per protocol Set, n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung,

PAM-13-Score

Dritter primärer Endpunkt war der Patient Activation Measure Score 13 (PAM 13). Dieser besteht aus 13 Fragen mit je einer Likert-Graduierungsskala von 1 bis 4. Dieser Score wurde gemäß folgender Formel auf eine Skala von 0 (niedrigstes Aktivierungslevel) bis 100 (höchstes Aktivierungslevel) transformiert:

PAM 13 (%) = (PAM-Summe - 13)/39 mit Minimum=13 und Maximum = 52.

In der Ausgangslage (Baseline) der PAM-13-Werte waren beide Behandlungsgruppen im Mittel gut balanciert. Nach 12 Wochen war in der Kontrollgruppe nur eine leichte mittlere und klinisch unbedeutende Zunahme dieses Aktivierungsscores um 0.64% der maximalen Scorepunkte zu verzeichnen. In der Interventionsgruppe jedoch kam es zu einer deutlichen mittleren Zunahme dieses Scores von 11.11% Scorepunkten. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMEANS) betrug 11.3% der maximalen Scorepunkte. Das entsprechende 95-%-Konfidenzintervall reichte von 9.1% bis zu 13.6% der Scorepunkte und der Behandlungsunterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant (nach Bonferroni-Holm-Adjustierung), Cohen's d=0.96. (siehe Tabelle 17). Auch bei der Analyse des PAM-13 Wertes mussten mittels Imputation nur 6 Werte ersetzt werden.

Tabelle 17 PAM 13 -mit multipler Imputation (J2R) von fehlenden Werten (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
PAM 13 (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	71.39 12.78	73.54 14.86
	Woche 12	Mittelwert SD	72.28 12.64	84.70 10.21
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.64 6.48	11.11 13.42
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		11.3	
	95 % Konfidenzintervall		9.1; 13.6	
	p-Wert		< 0.0001	

PAM 13 – Patient Activation Measure. J2R – Jump-to-reference. FAS – Full Analysis Set. n –Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung.

Abbildung 4 zeigt die mittleren Profile der PAM 13-Score-Veränderungen von Baseline (Woche 0) zu Woche 12 in der FAS-Population (J2R).

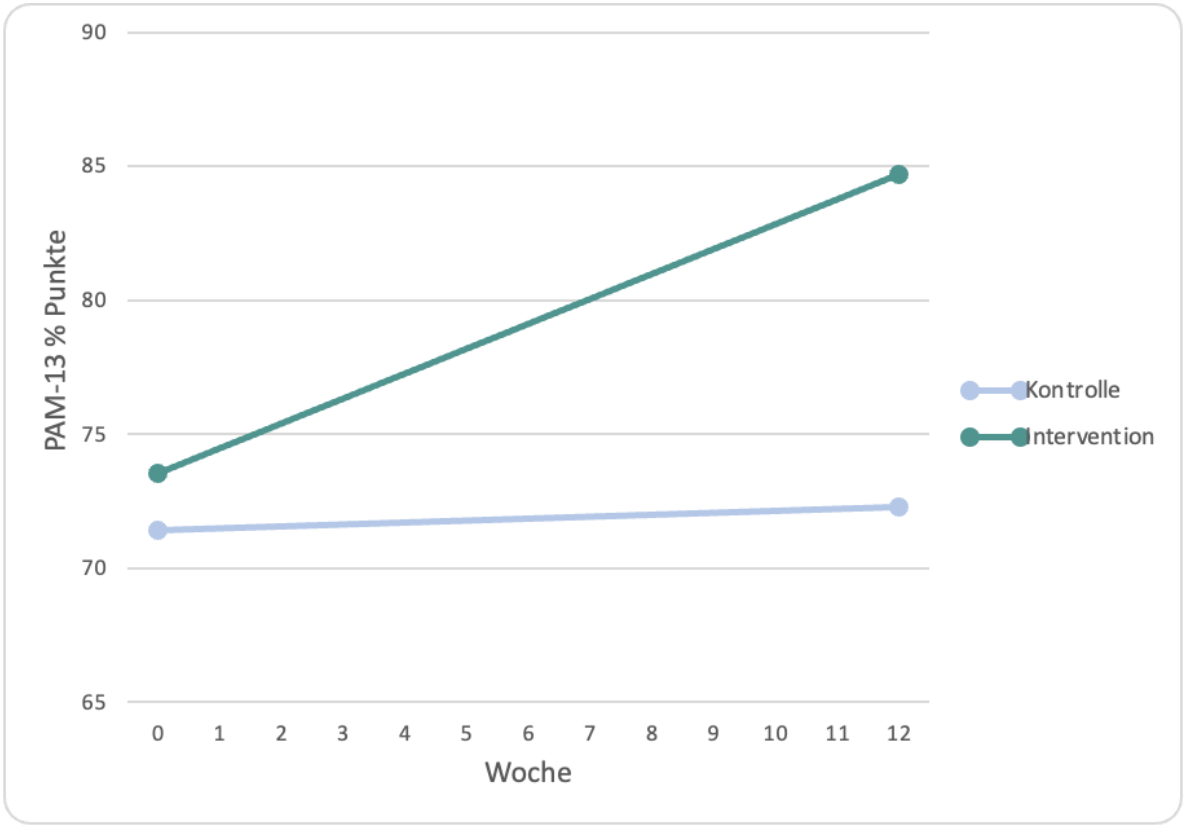

Abbildung 4 *Mittlere PAM 13-Score-Profile über die Zeit (FAS, J2R)*

Es zeigte sich eine Verbesserung im PAM-13-Score bei 83,6% der Interventionsgruppenpatienten, eine Verschlechterung nur bei 9% (Tabelle 18).

Tabelle 18 *PAM-13-Score: Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R)*

PAM-13-Score	Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)	P-Wert
Verbesserung	44 (37.0%)	102 (83.6%)	<0.0001
Keine Änderung	47 (39.5%)	9 (7.4%)	
Verschlechterung	28 (23.5%)	11 (9.0%)	

PAM 13 – Patient Activation Measure. FAS – Full Analysis Set. J2R – Jump-to-reference. mind - -mindestens. n – Stichprobenumfang. SD - Standardabweichung.

Die entsprechende Sensitivitätsanalyse für diese primäre Zielvariable, bei der fehlende Werte mittels des LOCF-Prinzips ersetzt wurden, führte zu praktisch identischen Ergebnissen (Tabelle 19).

Tabelle 19 PAM 13-Score - fehlende Werte ersetzt mit LOCF (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
PAM 13 (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	71.39 12.78	73.54 14.86
	Woche 12	Mittelwert SD	72.01 13.05	84.20 11.05
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.62 6.42	10.66 13.33
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		10.9	
	95-%-Konfidenzintervall		8.7; 13.2	
	p-Wert		<0.0001	

PAM 13 – Patient Activation Measure, LOCF – Last-observation-carried-forward, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung

Die Ergebnisse wurden ferner auch in einer weiteren Sensitivitätsanalyse bestätigt, bei der fehlende Werte dieser Zielvariablen mittels empirischer Mittelwerte ersetzt wurden (siehe unten).

Tabelle 20 PAM 13-Score - fehlende Werte ersetzt mit empirischer Mittelwertimputation (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
PAM 13 (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	71.39 12.78	73.54 14.86
	Woche 12	Mittelwert SD	72.27 12.53	84.18 10.31
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.89 7.35	10.64 13.93
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		10.8	
	95-%-Konfidenzintervall		8.5; 13.1	
	p-Wert		<0.0001	

PAM 13 – Patient Activation Measure, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung.

Auch die durchgeführte PP-Analyse bestätigte die obigen Ergebnisse für den PAM 13-Score mit einem Scorewert von 11.4 (%) im LSMEANS (Tabelle 21).

Tabelle 21 PAM 13-Score (PP)

			Kontrolle (n=117)	Intervention (n=119)
PAM 13 (% der max. Score-punkte)	Baseline	Mittelwert SD	71.71 12.32	73.59 14.61
	Woche 12	Mittelwert SD	72.27 12.58	84.70 10.21
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.57 6.49	11.11 13.42
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		11.4	
	95-%-Konfidenzintervall		9.1; 13.6	
	p-Wert		<0.0001	

PAM 13 – Patient Activation Measure, PP – Per protocol Set, n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die primären Zielvariablen

Für alle drei primäre Zielvariablen (IIEF-5-Score, QoL-Med-Score und PAM 13-Score) konnten statistisch signifikante Veränderungen– unter Kontrolle des multiplen α-Niveaus von 5 % -für den CfB von Baseline zur Woche 12 konfirmativ nachgewiesen werden. Die entsprechenden Behandlungseffekte lagen außerdem für alle diese Zielvariablen im klinisch relevanten Bereich.

Sekundäre Zielvariablen

Als sekundäre Zielvariablen wurden die Veränderung relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren erfasst. Es zeigten sich ein Unterschied (p=0.0027) bezüglich des BMIs zugunsten der Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe kam es weiterhin zu einer mittleren Bauchumfangsminderung um 3.04 cm, bei der Kontrollgruppe um 0.03cm; p = 0.0477. Auch die Abnahme des Hüftumfangs zeigte sich statistisch signifikant, was die unwesentliche Änderung im Waist-to-Hip-Ratio erklärt. Beim Blutdruck zeigten sich positive, aber nicht signifikante Tendenzen.

Statistische Kennwerte der Analysen zu den sekundären Zielvariablen finden sich in Tabelle 22.

Tabelle 22 Ergebnisse zu sekundären Zielvariablen

			Kontrolle (n=110)	Intervention (n=108)
BMI (kg/m²)	Baseline	Mittelwert SD	27.17 3.72	26.72 3.89
	Woche 12	Mittelwert SD	27.16 3.77	26.35 3.81
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-0.01 0.94	-0.37 0.8
	p-Wert		**0.0027**	
			Kontrolle (n=105)	Intervention (n=102)
Bauch-umfang (cm)	Baseline	Mittelwert SD	100.79 15.30	99.48 12.65
	Woche 12	Mittelwert SD	100.76 11.24	96.44 15.00
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-0.03 10.79	-3.04 10.88
	p-Wert		**0.0477**	
			Kontrolle (n=105)	Intervention (n=102)
Hüft-umfang (cm)	Baseline	Mittelwert SD	99.62 11.64	99.82 11.39
	Woche 12	Mittelwert SD	100.3 8.69	96.98 14.64
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.68 -2.84	-2.84 11.29
	p-Wert		**0.0180**	
			Kontrolle (n=110)	Intervention (n=108)
Waist-to-hip Ratio	Baseline	Mittelwert SD	1.02 0.16	1.01 0.15
	Woche 12	Mittelwert SD	1.01 0.07	1.00 0.13
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-0.01 0.00	0.06 -0.03
	p-Wert		**0.6745**	

			Kontrolle (n=105)	Intervention (n=102)
RRs (mmHg)	Baseline	Mittelwert SD	128.99 13.7	130.28 12.22
	Woche 12	Mittelwert SD	129.69 14.26	129.16 12.24
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	0.7 10.00	-1.12 10.32
	p-Wert		**0.1985**	
			Kontrolle (n=105)	Intervention (n=102)
RRd (mmHg)	Baseline	Mittelwert SD	80.58 8.44	81.52 8.90
	Woche 12	Mittelwert SD	81.7 9.27	80.7 7.95
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	1.1 7.46	-0.82 7.79
	p-Wert		**0.0692**	

BMI – Body Mass Index, n – Stichprobenumfang, RRs – Systolischer Blutdruck, RRd – Diastolischer Blutdruck, SD – Standardabweichung

Weitere Maße

Therapieadhärenz der Interventionsgruppe

Im Rahmen einer Beurteilung der Therapieadhärenz befragten wir die Patienten nach der Häufigkeit der App-Nutzung. Insgesamt 88,9 % der Patienten der Interventionsgruppe gaben in der Befragung nach dem Erhebungszeitraum an, dass sie die App mehrfach wöchentlich genutzt haben (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23 *Nutzung der Kranus Edera App (FAS)*

Intervention (N=117)				
Missing	Mehrfach wöchentlich	Mit längeren Pausen als 1 Woche	Mit längeren Pausen über zwischen 2-6 Wochen	Wöchentlich
2 (1.7%)	104 (88.9%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)	5 (4.3%)

FAS – Full Analysis Set

EHS Score

Der Erection Hardness Score, kurz EHS, ist ein Bewertungsschema für die Intensität einer Erektion, dass bei erektiler Dysfunktion (ED) zum Einsatz kommt. Mit dem EHS kann ein Patient die Härte seiner Erektion einem von 5 Scorewerten zuordnen. Die Antworten können in einer Likert-Skala von 0 (Der Penis vergrößert sich nicht) bis 4 (Penis ist vollständig hart und steif) angegeben werden.

Im Mittel war der EHS-Score zu Baseline in der Kontrollgruppe etwas höher als in der Interventionsgruppe. Während es in der Kontrollgruppe im Durchschnitt zu einer Senkung nach 12 Wochen kam, war in der Interventionsgruppe ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen ($p<0.0001$ mit einem nach Baseline-Werten stratifiziertem Wilcoxon-Test). Insgesamt kam es bei 57,4% der Interventionspatienten zu einer Verbesserung um mindestens einen Skalenpunkt. Tabelle 24 zeigt die Veränderungen im Mittelwert, Tabelle 25 die Punkteveränderung je Gruppe.

Tabelle 24 EHS-Score Mittelwerte (FAS)

			Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
EHS (Scorepunkte)	Baseline	Mittelwert SD	2.05 0.96	1.76 0.94
	Woche 12	Mittelwert SD	1.57 1.27	2.50 1.11
	Veränderung (Woche 12 – Baseline)	Mittelwert SD	-0.48 1.18	0.74 1.11

EHS -Erection hardness score, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang, SD – Standardabweichung

Tabelle 25 EHS-Score Veränderungen Skalenwerte– J2R (FAS)

	Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)	P-Wert
Verbesserung um mindestens 1 Punkt	23 (19.3%)	70 (57.4%)	<0.0001
Keine Veränderung	46 (38.7%)	39 (32.0%)	
Verschlechterung um mindestens 1 Punkt	50 (42.0%)	13 (10.7%)	

IIEF – International Index of Erectile Function, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, ED – Erektile Dysfunktion, n – Stichprobenumfang oder Anzahl

Die Veränderung der EHS-Grade in der Baseline-Erhebung im Vergleich zum Ende des Erhebungszeitraums kann im Appendix in Tabelle 39 nachgesehen werden. Hier zeigt sich deutlich die Zunahme auf EHS-Grade 3 und 4 in der Interventionsgruppe, wohingegen sich die Kontrollgruppenpatienten mehrheitlich verschlechtern oder in der Gradausprägung gleichbleiben.

2) Eine Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Wirkungen des Produkts

Insgesamt gaben 3,3% (4/122) der Teilnehmer der Interventionsgruppe (IG) Muskelkater als negativen Effekt an, den Sie auf das Programm zurückführten.

Die weiteren unerwünschten Ereignisse sind nicht auf Wirkung des Produktes zurückzuführen:

9% (11/122) der Teilnehmer der IG und 10,9% (13/119) der Teilnehmer der KG gaben Atemwegsinfekte (Corona, Influenza, grippale Infekte) an.

1,6% (2/122) der Teilnehmer der IG und 1,7% (2/119) der Teilnehmer der KG gaben Blutdruck-Beschwerden (Wassereinlagerungen in den Beinen, erhöhter Blutdruck) an.

1,7% (2/119) der Teilnehmer der Kontrollgruppe gaben Augenerkrankungen an.

0,8% (1/122) der Teilnehmer der IG und 1,7% (2/119) der Teilnehmer der KG gaben urologische Beschwerden (Prostatavergrößerung, Nierensteine, Harnwegsinfekt) an. Ein Teilnehmer mit Nierensteinen musste stationär behandelt werden, er erhielt eine Harnleiterschiene.

0,8% (1/122) der Teilnehmer der IG und 0,8% (1/119) der Teilnehmer der KG erlitten einen Fahrrad-Unfall mit verschiedenen Verletzungen (App-unabhängig). Ein Teilnehmer musste stationär behandelt werden.

1,6% (2/122) der Teilnehmer der IG und 1,7% (2/119) der Teilnehmer der KG gaben Sport-/und Arbeitsunfälle an.

1,6% (2/122) der Teilnehmer der IG gaben Beschwerden im Bereich der Leiste (diese Beschwerden traten schon vor Beginn der Studie auf) und der Knie (Folge einer schlechten Sitzposition beim Arbeiten) an.

3,3% (4/122) der Teilnehmer der IG gaben Beschwerden im Bereich des Rückens an. Bei keinem der Teilnehmer gab es einen Zusammenhang mit der App-Nutzung. (Verhoben beim Renovieren, Ischiasnerv-Entzündung, häufiger auftretende Blockade im Rückenbereich, Hexenschuss).

0,8% (1/122) der Teilnehmer der IG erlitt einen Bandscheibenvorfall (beim Umkleiden).

0,8% (1/122) der Teilnehmer der IG gab Muskelkater nach Fahrradtour (App-unabhängig) an.

0,8% (1/119) der Teilnehmer der KG gab Magen-Darm-Beschwerden an.

3) Eine Auflistung aller beobachteten Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung geführt haben könnten und jede während der klinischen Studie durchgeführte Korrekturmaßnahme, sofern zutreffend

Es wurden keine Produktmängel beobachtet.

4) Alle erforderlichen Untergruppenanalysen für spezielle Populationen

IIEF-Schweregrade

Bei der Betrachtung der einzelnen IIEF-5-Grade (schwere, moderate, milde-moderate, milde und keine ED) zeigte sich eine balancierte Verteilung zur Baseline-Erhebung, jedoch hatte die Kontrollgruppe leicht mehr milde ED-Fälle (12,6 %) als die Interventionsgruppe (9,0 %), während die Interventionsgruppe etwas häufiger schwere ED-Fälle (16,4 %) als die Kontrollgruppe (10,1 %) aufwies. Deutlich mehr Patienten in der Interventionsgruppe waren zum Erhebungszeitraum nach 12 Wochen in der Kategorie „keine ED“ (12,3 %) verglichen zur Kontrollgruppe (0,8 %). Auch der Anteil der schweren ED-Fälle war in der Interventionsgruppe nach 12 Wochen deutlich zurückgegangen (von 16,4 % auf 4,9 %), siehe Tabelle 26.

Tabelle 26 IIEF-5-Grad – J2R (FAS)

		Kontrolle (n=119)		Intervention (n=122)	
		Baseline	Woche 12	Baseline	Woche 12
Keine ED	n (%)	-	1 (0.8)	-	15 (12.3)
Milde ED		15 (12.6)	15 (12.6)	11 (9.0)	45 (36.9)
Milde bis moderate ED		56 (47.1)	54 (45.4)	56 (45.9)	40 (32.8)
Moderate ED		36 (30.3)	34 (28.6)	35 (28.7)	16 (13.1)
Schwere ED		12 (10.1)	15 (12.6)	20 (16.4)	6 (4.9)

IIEF - International Index of Erectile Function, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, ED – Erektile Dysfunktion, n – Stichprobenumfang oder Anzahl

.

Tabelle 27 zeigt die IIEF-5 Verbesserungen nach Schweregrad. So sieht man, dass es eine vom Schweregrad-abhängige Verbesserung gibt. Patienten der Interventionsgruppe mit höheren Schweregraden verbessern sich durchschnittlich mehr je höher der initiale Schweregrad ausfiel. So kommt es bei Patienten mit initial schwerer ED zu einer Verbesserung um 4.97 Scorepunkte. Bei Kontrollgruppenpatienten zeigt sich diese Abhängigkeit nicht, hier zeigt in allen Schweregradgruppen nur eine unwesentliche Änderung.

Tabelle 27 IIEF-5- Verbesserung nach Schweregraden – J2R (FAS)

IIEF-5 Grad 2 – Milde ED		Kontrolle (n=15)	Intervention (n=11)
BL	Mittelwert SD	18.00 1.07	17.91 0.94
Woche 12	Mittelwert SD	17.40 2.41	20.22 3.02
CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	**-0.6** 2.31	**2.31** 3.21
Behandlungseffekt (LSMEANS)		2.8	
95-%-Konfidenzintervall		0.6; 5.1	
p-Wert		0.0160	
IIEF-5 Grad 3 – Milde bis moderate ED		Kontrolle (n=56)	Intervention (n=56)
BL	Mittelwert SD	13.91 1.38	13.84 1.33
Woche 12	Mittelwert SD	14.01 2.53	18.00 3.53
CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	**0.1** 1.94	**4.16** 3.23
Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.1	
95-%-Konfidenzintervall		3.1; 5.1	
p-Wert		<0.0001	
IIEF-5 Grad 4 – Moderate ED		Kontrolle (n= 36)	Intervention (n= 35)
BL	Mittelwert SD	9.61 1.02	9.71 1.02
Woche 12	Mittelwert SD	10.25 2.53	15.29 3.98
CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	**0.64** 2.27	**5.57** 4.03
Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.9	
95-%-Konfidenzintervall		3.9; 6.5	
p-Wert		<0.0001	
IIEF-5		Kontrolle	Intervention

Grad 5 – Schwere ED		(n=12)	(n= 20)
BL	Mittelwert SD	6.17 0.72	6.00 0.92
Woche 12	Mittelwert SD	6.50 1.45	10.97 5.17
CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	**0.33** 1.15	**4.97** 5.56
Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.3	
95-%-Konfidenzintervall		1.2; 7.4	
p-Wert		0.0089	

IIEF - International Index of Erectile Function. J2R – jump to reference. FAS – Full Analysis Set. ED – Erektile Dysfunktion. BL – Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert.

In der Interventionsgruppe verbesserte sich ein höherer Anteil von Patienten um mindestens eine Kategoriestufe (66,4 %) verglichen zur Kontrolle (12,6 %). Verschlechterungen um eine Kategoriestufe waren in der Kontrollgruppe ferner häufiger zu konstatieren (15,1 %) als in der Interventionsgruppe (2,4 %) (Tabelle 28).

Tabelle 28 IIEF-5-Grad-Veränderungen von Baseline zu Woche 12 – J2R (FAS)

IIEF-5-Grad		Kontrolle (n=119)	Intervention (n=122)
Verbesserung um mindestens eine Kategorie	n (%)	15 (12.6)	81 (66.4)
Keine Änderung		86 (72.3)	38 (31.2)
Verschlechterung um mindestens eine Kategorie		18 (15.1)	3 (2.4)

IIEF - International Index of Erectile Function, J2R – Jump-to-reference, FAS – Full Analysis Set, n – Stichprobenumfang

Weitere Subgruppenanalysen:

In weiteren Analysen wurden die Änderungen des IIEF-5-Wertes, QoL-Med-Scores und PAM-13-Scores in verschiedenen Subgruppen ausgewertet. Bei zum Teil nur kleinen Fallzahlen sollten diese Ergebnisse nur im deskriptiven und explorativen Sinne interpretiert werden. Die Tabellen unten zeigen einen Auszug daraus.

Tabelle 29 Subgruppenergebnisse für den IIEF-5 – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS)

	Subgruppe	n_{KG}	n_{IG}	Behandlungseffekt (LSMEANS)	95-%-KI
IIEF-5 CfB (Woche 12-BL)	Keine PDE-5-Hemmer Einnahme	91	101	4.5	3.6; 5.4
	PDE-5-Hemmer Einnahme	16	21	4.3	2.5; 6.2
	Alter < 30 Jahre	6	5	4.7	1.6; 10.9
	Alter ≥ 30 und < 50 Jahre	51	39	5.9	4.7; 7.1
	Alter ≥ 50 Jahre	62	78	3.4	2.3; 4.4
	Raucher	25	20	4.8	2.7; 6.9
	Nichtraucher	78	83	4.3	3.3; 5.3
	BMI < 30	95	97	4.1	3.2; 5.0
	BMI ≥ 30	23	24	5.2	3.6; 6.9
	Irgendeine Krankheit dokumentiert	49	57	3.8	2.6; 5.1
	Keine Krankheit dokumentiert	70	65	4.6	3.6; 5.7
	RRs < 130 mmHg	68	60	3.5	2.5; 4.6
	RRS ≥ 130 mmHg	49	62	5.2	4.0; 6.4
	Patienten mit Diabetes	7	12	4.0	1.3; 6.8
	Patienten ohne Diabetes	112	110	4.3	3.5; 5,1

IIEF - International Index of Erectile Function. IG – Interventionsgruppe, J2R – jump to reference. KG - Kontrollgruppe.FAS – Full Analysis Set. BL - Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. LSMEANS – Least Square Mittelwert. KI – Konfidenzintervall, PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. BMI – Body mass index., RRs – Systolischer Blutdruck

Tabelle 30 Subgruppenergebnisse für den QoL-Med-Score – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS)

	Subgruppe	n_{KG}	n_{IG}	Behandlungseffekt	95-%-KI

				(LSMEANS)	
QoL-Med (Score-punkte)	Keine PDE-5-Hemmer Einnahme	91	101	12.0	10.0; 14.0
	PDE-5-Hemmer Einnahme	16	21	11.0	5.9; 16.0
	Alter < 30 Jahre	6	5	11.6	3.1; 20.0
	Alter ≥ 30 und < 50 Jahre	51	39	15.3	12.5; 18.1
	Alter ≥ 50 Jahre	62	78	9.4	7.1; 11.8
	Raucher	25	20	11.7	7.9;15.6
	Nichtraucher	78	83	11.1	8.9; 13.4
	BMI < 30	95	97	10.7	8.6; 12.8
	BMI ≥ 30	23	24	14.1	10.5; 17.8
	Krankheiten eingetragen	49	57	11.5	8.8; 14.2
	Keine Krankheiten eingetragen	70	65	11.5	9.0; 113.9
	RRs < 130 mmHg	68	60	10.0	7.6; 12.4
	RRS ≥ 130 mmHg	49	62	13.1	10.3; 15.9
	Patienten mit Diabetes	7	12	13.6	7.1; 20.1
	Patienten ohne Diabetes	112	110	11.3	9.4; 13.2

QoL-Med – Quality of life measure, IG – Interventionsgruppe, J2R – jump to reference. KG - Kontrollgruppe.FAS – Full Analysis Set. BL - Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. LSMEANS – Least Square Mittelwert. KI – Konfidenzintervall, PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. BMI – Body mass index., RRs – Systolischer Blutdruck

Tabelle 31 Subgruppenergebnisse für den PAM 13-Score – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS)

PAM 13 CfB	Subgruppe	n_{KG}	n_{IG}	Behandlungseffekt (LSMEANS)	95-%-KI

(Woche 12-BL)	Keine PDE-5-Hemmer Einnahme	101	91	4.2	3.2; 5.2
	PDE-5-Hemmer Einnahme	16	21	4.2	2.1; 6.3
	Alter < 30 Jahre	6	5	2.8	-1.9; 7.5
	Alter ≥ 30 und < 50 Jahre	51	39	5.7	4.3; 7.1
	Alter ≥ 50 Jahre	62	78	3.5	2.3; 4.7
	Raucher	25	20	4.0	2.2; 5.8
	Nichtraucher	78	83	4.4	3.2; 5.5
	BMI < 30	95	97	4.1	3.1; 5.0
	BMI ≥ 30	23	24	5.1	3.1; 7.2
	Krankheiten eingetragen	49	57	3.5	2.4; 4.7
	Keine Krankheiten eingetragen	70	65	4.8	3.5; 6.1
	RRs < 130 mmHg	68	60	4.0	2.9; 5.2
	RRs ≥ 130 mmHg	49	62	4.0	2.7; 5.3
	Patienten mit Diabetes	7	12	4.8	1.9; 7.8
	Patienten ohne Diabetes	112	110	4.2	3.3; 5.1

PAM 13 – Patient Activation Measure, IG – Interventionsgruppe, J2R – jump to reference. KG - Kontrollgruppe.FAS – Full Analysis Set. BL - Baseline. CfB – Veränderung Woche 12 minus Baseline. n – Stichprobenumfang. LSMEANS – Least Square Mittelwert. KI – Konfidenzintervall, PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. BMI – Body mass index., RRs – Systolischer Blutdruck

PDE-5-Inhibitoren-Einnahme

Da eine bereits bestehende Medikation der ED mit Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) bei den Studienteilnehmern erlaubt war, ist diese Subgruppe besonders interessant. Hier zeigte sich sowohl bei Patienten mit PDE-5-Hemmer-Einnahme als auch bei Patienten ohne PDE-5-Hemmer ein signifikanter Behandlungseffekt von 4.3 und 4.5

Scorepunkten. Dieses Ergebnis war bei beiden Gruppen statistisch signifikant <0.0001 (siehe Tabelle 32 und Tabelle 33).

Tabelle 32 IIEF-5- Patienten mit PDE-5-Inhibitoren-Einnahme - J2R (FAS)

			Kontrolle (n=16)	Intervention (n=21)
IIEF-5 (Score-punkte)	BL	Mittelwert SD	12.5 3.98	11.86 3.48
	Woche 12	Mittelwert SD	11.88 3.76	15.67 4.48
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	-0.63 1.96	+3.81 3.22
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.3 (0.9)	
	95-%-Konfidenzintervall		2.5; 6.2	
	p-Wert		<0.0001	

IIEF - International Index of Erectile Function. J2R – jump to reference. FAS – Full Analysis Set. BL - Baseline. KI – Konfidenzintervall. LSMEANS – Least Square. n – Stichprobenumfang. PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. SD– Standardabweichung

Tabelle 33 IIEF-5-Patienten ohne PDE-5-Inhibitoren-Einnahme - J2R (FAS)

			Kontrolle (n=101)	Intervention (n=91)
IIEF-5 (Score-punkte)	BL	Mittelwert SD	12.39 3.50	11.95 3.63
	Woche 12	Mittelwert SD	12.72 3.89	16.89 4.56
	CfB (Woche 12 – BL)	Mittelwert SD	+0.33 2.07	+4.95 4.20
	Behandlungseffekt (LSMEANS)		4.5 (0.7)	
	95-%-Konfidenzintervall		3.6; 5.4	
	p-Wert		<0.0001	

IIEF - International Index of Erectile Function. J2R – jump to reference. FAS – Full Analysis Set. BL - Baseline. KI – Konfidenzintervall. LSMEANS – Least Square. n – Stichprobenumfang. PDE-5-Hemmer – Phosphodiesterase-5-Hemmer. SD– Standardabweichung

5) Rechenschaftsablegung über alle Versuchspersonen mit einer Beschreibung, wie fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse behandelt wurden, einschließlich Angaben zu Versuchspersonen

Angaben zum Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation geschätzt. Primär wurde dazu die Jump-to-reference- Methode benutzt. Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse wurden erweiterte Sensitivitätsanalysen mittels des Last-observation-carried-forward-Prinzips (LOCF) und durch das Ersetzen des empirischen Mittelwerts der beobachteten Ausprägungen durchgeführt. Dabei zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse.

Ausschluss von Personen

Von 733 Personen, die das Eignungsscreening durchlaufen haben, sind 492 Personen aus den folgenden Gründen ausgeschlossen worden:

- Keine vollständigen Screening-Daten vorhanden (n = 331)
- Einschlusskriterien nicht erfüllt oder mind. ein Ausschlusskriterium erfüllt (n =154):
- Einverständniserklärung nicht zurückgeschickt (n = 5)
- Nicht an der 1. Befragung teilgenommen (n = 2)

Nicht an der Nachuntersuchung teilgenommen

Zum Post-Messzeitpunkt lieferten 2,5% (235/241); IG: 4,1%, (117/122); KG: 0,8%, (118/119) der Teilnehmer keine Daten hinsichtlich des primären Endpunktes.

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 Edera zur Verbesserung von Erektionsstörungen.
Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es bei der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion. Auch die Veränderung der weiteren Ko-primären Endpunkte Lebensqualität und Patientenaktivierung zeigten sich statisch als signifikant.

Nach Absolvierung des digitalen Programms kam es zu einer Verbesserung um 4.71 Scorepunkte im IIEF-5 Score in der Per-Protokol-Analyse, um 4.53 Scorepunkte) im Full-Analysis Set. Beide Ergebnisse übertreffen deutlich die als klinisch relevante definierte Schwelle von 3 Scorepunkten. Auch der Mindesteffekt (unteres Konfidenzintervall) lag mit 3.4 Punkten über der Relevanzgrenze von 3 Punkten.
Insgesamt 82,8% der Patienten der Interventionsgruppenpatienten verbesserten sich im IIEF-5 Score. Dabei verbesserten sich 66,4 % mindestens in einem Schweregrad nach IIEF-5 Definition.

Der durchschnittliche Score verbesserte sich von 12.54 auf 16.27 ($p < 0.0001$) im Full-Analysis Set, in der Per-Protocol-Analyse von 12.52 auf 16.39 ($p < 0.0001$). Auch der Mindesteffekt (unteres Konfidenzintervall) lag mit 3.4 Punkten über der festgelegten Relevanzgrenze von 3 Punkten. Es zeigte sich ein starker Effekt nach Cohen's d von 1.36.

Weiterhin zeigte sich eine signifikante Zunahme der Lebensqualität, abgefragt mit dem Qol-Med-Fragebogen. Hier kam es zu einer deutlichen mittleren Zunahme dieses Scores in der Interventionsgruppe von 21,5% der maximalen Scorepunkte. Der mittlere Behandlungseffekt (LSMEANS) betrug 22.6 Scorepunkte. Das entsprechende 95-%-Konfidenzintervall reichte von 19,2 % bis zu 26 %. Es zeigte sich ein starker Effekt nach Cohen's d von 1.47. Insgesamt verbesserten sich 87,7% der Interventionsgruppenpatienten in ihrer Lebensqualität.

Auch konnte eine Zunahme der Patientenaktivierung gezeigt werden, also eine bessere Souveränität der Teilnehmer in der Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe kam es zu einer deutlichen mittleren Zunahme dieses Scores von 10,21% der Scorepunkte (KI 95%, 9,1-13,6%, $p < 0.0001$, Cohen's d= 0.96), wobei die Veränderung in der Kontrollgruppe mit 0,64% der Scorepunkte gering war. 83,6% der Interventionsgruppenpatienten zeigten eine Verbesserung im PAM-13-Score.

Klinisch bedeutsam ist auch die Betrachtung der Subgruppe Patienten mit PDE-5-Inhibitoren-Einnahme, da viele Patienten mit Erektionsproblemen bereits eine Medikation erhalten. Studien-Patienten war es erlaubt eine bereits langfristig angefangene PDE-5-Hemmer-Medikation während des Studienzeitraums fort zu führen, der Beginn einer neuen Therapie während des Studienzeitraums war nicht erlaubt. Sowohl bei der Patienten-Gruppe mit PDE-5-Hemmer-Einnahme als auch bei der Gruppe ohne PDE-5-Hemmer-

Einahme zeigte sich ein signifkanter Behandlungseffekt (LSMEANS) von 4.3 und 4.5 Scorepunkten.

Ferner lagen zum Erhebungszeitraum nach 12 Wochen signifikante Effekte hinsichtlich der sekundären Endpunkte Bauchumfang (in der IG um 3 cm größere Reduktion) und BMI (Reduktion der IG um 0.37 kg/m^2) vor. Für die weiteren sekundären Endpunkte Blutdruck und Waist-to-Hip-Ratio konnte kein signifikanter Interventionseffekt abgeleitet werden.

Eine signifikante Zunahme des Erection-Hardness-Scores (EHS) konnte für die Interventionsgruppe verzeichnet werden, bei der Kontrollgruppe kam es hingegen zu einer Verschlechterung desselben (IG 0.74, KG -0.48). Dies ist insbesondere bei Skala von 0-4 hoch bedeutsam. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (19,3%) kam es in der Interventionsgruppe bei 57,4% zu einer Verbesserung um mindestens einen Skalenpunkt. Die Veränderung zeigte sich mit <0.0001 als hoch signifikant. Der EHS ist ein gutes Bewertungsschema für die Intensität der Erektion und gibt die erektile Funktion losgelöst von anderen Einflussfaktoren an [28]. Die Ergebnisse im EHS-Score korrespondieren zu den sehr guten Verbesserungen der Interventionsgruppe im IIEF-5-Score und validieren so dessen Resultate.

Weiterhin zeigte sich eine hohe Therapieadhärenz in der Interventionsgruppe, so gaben 88,9% der Teilnehmer an, mehrfach wöchentlich in der App aktiv zu sein. Dies spricht für eine hohe Motivation der Patienten.

Bei insgesamt nur sechs Drop-outs im Studienzeitraum (Fünf 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.
Weitere Erklärung der niedrigen Drop-out-Rate könnte einerseits der hohe Leidensdruck der Patienten sein, anderseits aufgrund einer hohen Motivation der Patienten bei einem sensiblen Thema, für das es bislang keine einfach verfügbare ursächliche Therapie gab, zu erklären sein. Auch die rasche Rekrutierung in einem kurzem Zeitaum spricht für diese beiden Thesen.

Schlussfolgernd hat sich die Intervention Kranus Edera bei Patienten mit Erektionsstörungen als wirksam erwiesen. Alle primären Endpunkte konnten erreicht werden. Über diese hinaus wurden signifikante Effekte hinsichtlich weiterer Maße festgestellt.

b) Eine Bewertung von Risiken und Nutzen

Es wurde nachgewiesen, dass die App Kranus Edera in der Behandlung von Männern mit Erektionsstörungen wirksam ist. Der Wirksamkeit der Anwendung ist mit einem Behandlungseffekt (LSMEANs) von 4.3 klinisch hoch signifikant. Weiterhin konnte eine Verbesserung der Lebenqualität sowie Patientenaktivierung und eine sehr gute Therapieadhärenz nachgewiesen werden.

Neben den zu erwartenden Nebenwirkungen eines Bewegungsprogramms wurden keine weiteren bedenklichen unerwünschten Ereignisse beobachtet, die auf die Appanwendung

zurückzuführen sind. Die berichteten Erscheinungen waren gering und meist milde, es handelte sich meist um vorübergehenden Muskelkater.

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

c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse

Die Anwendung Kranus Edera verbessert die Lebensqualität und die Erektionsfähigkeit von Männern mit Erektionsstörungen. Weiterhin zeigt sich eine Zunahme der Patientenaktivierung.

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

Es gibt gute medizinische Evidenz der einzelnen Bausteine der Edera App im „Nicht-digitalen Raum“. So konnte eine Metaanalyse mit sieben randomisierten Studien zeigen, dass körperliche Aktivitäten und Training zu einer Verbesserung des IIEF-Scores führt [19]. Mehrere systematische Reviews konnten eine positive Wirkung von Beckenbodentraining auf die erektile Funktion demonstrieren [20, 21]. Auch verhaltenstherapeutische -, achtsamkeitsbasierte - und Stressbewältigungs-Ansätze sowie sexualtherapeutische Übungen sind etablierte evidenzbasierte Verfahren bei Erektionsbeschwerden [22, 23].

Die medizinischen Leitlinien nehmen diese Evidenz auf und benennen die ursächliche Therapie mit einer Lebensstiländerung und Reduktion von Risikofaktoren (mehr Bewegung, Körpergewichtsreduktion, Nikotinverzicht), sowie eine Behandlung psychischer oder anderer kausaler Ursachen als wichtigste und primäre Therapie [6].

Uns ist allerdings auch im „Nicht-digitalen-Raum“ kein Therapie-Programm bekannt, dass diese verschiedenen Komponenten zusammenführt.

Die Organisation einer Therapie, die die verschiedenen Komponenten und Empfehlungen der Leitlinien umsetzt, ist in der normalen Behandlungsrealität schwierig und zeitaufwendig.

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 Edera eine wirksame und einfach zu organisierende Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Erektionsbeschwerden ist.

Kranus Edera ist das erste Therapieprogramm, dass die Ursachen von Erektionsstörungen thematisiert und therapiert und stellt eine gute Alternative oder Ergänzung zu bekannten symptomatischen Therapien dar. Gerade die Veränderung des Lebensstils der Patienten ist bei der hohen Assoziation mit möglichen zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen bedeutend [24, 25].

Insbesondere hinsichtlich der fehlenden empirischen Datenlage zu einem kombinierten Self-Management-Therapieprogramm von Erektionsstörungen liefert die vorliegende Studie einen hohen Mehrwert.

d) Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen)

Angesichts der hohen Prävalenz von Erektionsstörungen und fehlenden ursachbezogenen Therapiemöglichkeiten ist das Therapieprogramm Kranus Edera von großer Bedeutung. Gerade die Thematik Erektionsstörungen führt oft bei Betroffenen zu Schamgefühlen, ist ein Tabuthema und verhindert daher oft eine frühzeitige medizinische Therapie. Die Therapiesteuerung ist vielfach komplex. Mit einer digitalen Intervention können einige dieser Hindernisse beseitigt werden und eine anonyme Alternative geboten werden. Kranus Edera kann eine Hemmschwelle senken und ermöglicht Betroffenen einen einfachen Zugang zur ganzheitlichen Behandlung.

Weiterhin kann das Auftreten einer Erektionsstörung ein erstes Warnsignal für kardiovaskuläre Ereignisse sein. Da die tiefen Penisarterien (Aa. Penis profundae) nur einen Innendurchmesser von 1-2 mm haben, kommt es hier zu einer frühzeitigen Manifestation von arteriosklerotischen Veränderungen. Dies begründet die enge Korrelation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und einer ED [25, 26].

In einer Kostenanalyse konnte gezeigt werden, dass das Screening auf ED eine kosteneffektive Sekundärpräventionsmaßnahme von kardiovaskulären Erkrankungen und Erektionsstörungen darstellt [27]. Die Therapieinhalte von Kranus Edera sprechen also sowohl die Erektionsproblematik als auch kardiovaskuläre Krankheiten an.

Andererseits haben gerade diese Patienten ein Risiko kardiovaskuläre Ereignisse im Rahmen von sportlicher Aktivität zu erleben, daher erfolgt bei Kranus Edera eine ausführliche medizinische Anamnese und ein individuell abgestimmtes Programm auf diese Patienten.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigt sich, dass die digitale Anwendung zwar in den verschiedenen Gruppen signifikante Behandlungseffekte erreicht, aber gegebenenfalls in der besagten Risikogruppe besonders gute Ergebnisse erzielen kann. So hatten Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 130 mmHg und Raucher einen durchschnittlichen IIEF-5 Scorewert von über 5.

Die Prävalenz von Erektionsstörung nimmt mit dem Alter zu, aber zeigt sich oft auch schon im jungen Alter. Ursachen einer Erektionsstörung sind in der Regel multifaktoriell und damit nicht auf einen einzelnen Auslöser begrenzt. Eine Erektionsstörung kann die physische und psychische Gesundheit beeinflussen und hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität des Betroffenen und dessen Beziehung [1, 2, 5].

Kranus Edera thematisiert und zielt sowohl auf organische als auch auf psychische Komponenten einer Erektionsstörung und ermöglicht eine Therapie dieser vielschichtigen und multidimensionalen Erkrankung.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Erektionsstörung über alle Altersklassen, was in diesem Bezug von besonderem Interesse ist.

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.

Eine sinnvolle Erweiterung in zukünftigen Studien wäre die Betrachtung von Patienten mit primär psychischer Genese der Erektionsstörung. Da Erektionsstörungen multifaktoriell sind und meist nicht eine Ursache alleine für die Entstehung ist, ist die Abgrenzung der Indikation schwer. Die Intervention Kranus Edera behandelt jegliche Form der Erektionsstörung (primär organisch als auch psychisch).

Zur weiteren Optimierung könnten Studien zudem eine Untersuchung potenzieller Moderatorvariablen, die sich auf den Erfolg des Therapieprogramms auswirken könnten, untersuchen.

f) Einschränkungen der klinischen Studie

Für die vorliegende Studie wurden nur Männer mit Erektionsstörungen einer organischen Genese eingeschlossen. Inwieweit sich die Ergebnisse auf Patienten mit einer primär psychischen Erektionsstörung übertragen lassen ist offen.

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.

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 Mehrheit der Patienten (63.9% der Interventionspatienten) in der Studie über 50 Jahre alt war.

Gegebenenfalls ist bei der untersuchten Kohorte aber auch ein besonders hoher Leidensdruck vorhanden, was die Patienten zugänglicher für neue Therapiemöglichkeiten macht. 45,1% der Patienten unserer Kohorte hatten vor Programmbeginn eine schwere oder moderate erektile Dysfunktion. Erfreulicherweise fielen nach Programmabschluss nur noch 18,1% in diese Kategorie. Dieser Leidensdruck könnte auch die geringe Rate an Drop-Outs erklären.

Ein digitales Programm kann nicht alle ursächlichen Faktoren von Erektionsstörungen beheben. So kann es zwar in gewissem Maße auch bei Hormonstörungen unterstützen, wird aber beispielsweise eine Testosteron-Therapie bei Hypogonadismus nicht ersetzen können. 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
BL	Baseline
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CfB	Change from baseline
CHF	Congestive heart failure
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRO	Contract Research Organization
CSP	Clinical Study Protocol
eCRF	Elektronisches Case Report Form
ED	Erektile Dysfunktion
EDERA	Akronym der Studien Behandlungs App
EK	Einschlusskriterien
EDDIG	Erektile Dysfunktion Digitale Therapie
FAS	Full Analysis Set
FPI	First patient in
ICD	International Classification of Diseases
IIEF	International Index of Erectile Function
ITT	Intention-to-treat
J2R	Jump to reference
KHK	Koronare Herzkrankheit
LOCF	Last-observation-carried-forward
LPO	Last patient out
LVD	Left ventricular dysfunction
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
MI	Myocardial infarction
MS	Multiple Sklerose
MUSE	Medikamentöses urethrales System zur Erektion
n. a.	Nicht anwendbar
PAM	Patient Activation Measure
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PPS	Per-protocol-set
PROM	Patient reported outcome measures
QoL	Quality-of-life
Qol-Med	Quality of Life measure for men with erection difficulties
RRs	Systolischer Blutdruck
RRd	Diastolischer Blutdruck
SAP	Statistical Analysis Plan
SKAT	Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
WHtR	Waist-to-hip-ratio
Z. n.	Zustand nach

8. Ethische Gesichtspunkte

a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft

Der Studienplan wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Gartenstraße 210 - 214, D-48147 Münster überprüft und genehmigt (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 2022-217-f-S, 26.04.2022). Die erweitere Zustimmung zu weiteren Befragungen wurde im Amendment am 07.11.2022 erteilt.

b) Konsultierte EK

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

9. Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie

a) Organisation der klinischen Studie

Die Studie wurde von Frau Prof. Dr. med. Sabine Kliesch an der Uniklinik Münster durchgeführt.

b) Studienleiter

Studienleitung: Studienleiterin:

Prof. Dr. Sabine Kliesch, Chefärztin der Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, D11, 48149 Münster

Stellvertretender Studienleiter:

Prof. Dr. Michael Zitzmann, Vertreter der Chefärztin, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, D 11, 48149 Münster

c) Externe Organisationen

Klinische Forschungsorganisation HP Zenner, Bismarckstraße 66, 72072 Tübingen

d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors

Kranus Health GmbH, Westenriederstr. 10, 80331 München

e) Publikationsliste der Studienleitung

1. Originalarbeiten (Zeitschriften)	[Gesamtzahl 201]
2. Übersichtsarbeiten (in Zeitschriften u. Suppl.)	[Gesamtzahl 60]
3. Leitlinienpublikationen	[Gesamtzahl 18]
4. Buchbeiträge (nicht aufgeführt)	[Gesamtzahl 84]
5. Publikationen mit Fortbildungscharakter (nicht aufgeführt)	[Gesamtzahl 86]
6. Publikationen zur Lehre (nicht aufgeführt)	[Gesamtzahl 7]

1. Originalarbeiten (Zeitschriften)

Erst oder Letztautorin:

1. **Kliesch, S.**, Schweifer, B., Niklowitz, P., Nieschlag, E., Bergmann, M. The influence of LH and/or FSH on Leydig and Sertoli cell morphology after testicular involution in the Djungarian hamster, Phodopus sungorus, induced by hypophysectomy or short photoperiods. Andrologia 1991;23:99-107.
2. **Kliesch, S.**, Penttilä, T.L., Gromoll, J., Saunders, P.T., Nieschlag, E., Parvinen, M. FSH receptor mRNA is expressed stage-dependently during rat spermatogenesis. Molecular and Cellular Endocrinology 1992;84:R45-R49.
3. **Kliesch, S.**, Behre, H.M., Nieschlag, E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. European Journal of Endocrinology 1994;131:347-354.
4. Bergmann, M., **Kliesch, S.** The distribution pattern of cytokeratin and vimentin immunoreactivity in testicular biopsies of infertile men. Anatomy and Embryology 1994;190:515-520.
5. **Kliesch, S.**, Behre, H.M., Nieschlag, E. Recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in a hypogonadotropic male. Fertility and Sterility 1995;63:1326-1328.
6. **Kliesch, S.**, Behre, H.M., Jürgens, H., Nieschlag, E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. Medical and Pediatric Oncology 1996;26:20-27.
7. **Kliesch, S.**, Roth, S., Hertle, L. Re: Early and long-term effects of vasectomy on serum testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulationg hormone levels [Letter]. Journal of Urology 1996;156:1784-1785.
8. **Kliesch, S.**, Bergmann, M., Hertle, L., Nieschlag, E., Behre, H.M. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. Human Reproduction 1997;12:2830-2835.
9. **Kliesch, S.**, Behre, H.M., Hertle, L., Bergmann, M. Alteration of Sertoli cell differentiation in the presence of carcinoma in situ in human testes. Journal of Urology 1998;160:1894-1898.

10. Steger, K., Failing, K., Klonisch, T., Behre, H.M., Manning, M., Weidner, W., Hertle, L., Bergmann, M., **Kliesch, S.** Round spermatids from infertile men exhibit decreased levels of protamine-1 and 2 mRNA. Human Reproduction 2001;16:709-716.
11. **Kliesch, S**., Thomaidis, T., Schütte, B., Pühse, G., Kater, B., Roth, S., Bergmann, M. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). APMIS 2003;111:70-75.
12. Pühse, G., Secker, A., Kemper, S., Hertle, L., **Kliesch, S.** Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. Int J Androl 2011;34:e351-e357.
13. Dieckmann, K.P., Matthies, C., **Kliesch, S.** Carboplatin does not prevent contralateral testicular tumors in patients with seminoma [Letter]. Journal of Clinical Oncology 2011;29:2944-2945.
14. Pühse, G., Wachsmuth, J.U., Kemper, S., Husstedt, I.W., Evers, S., **Kliesch, S.** Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors. Journal of Andrology 2012;33:886-893.
15. Busch AS*, Tüttelmann F*, Cremers JF, Schubert M, Nordhoff V, Schüring AN, Zitzmann M, Gromoll J*, **Kliesch S***. FSHB -211 G>T Polymorphism as Predictor for TESE Success in Patients With Unexplained Azoospermia. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:2315-2324.

Mitautorin

1. Keck, C., M. Bergmann, E. Ernst, C. Müller, **S. Kliesch,** E. Nieschlag. Autometallographic detection of mercury in testicular tissue of an infertile man exposed to mercury vapour. Reproductive Toxicology 1993;7:469-475. (IF 1.277)
2. Lerchl, A., S. Sotiriadou, H.M. Behre, J. Pierce, G.F. Weinbauer, **S. Kliesch,** E. Nieschlag. Restoration of spermatogenesis by follicle-stimulating hormone despite low intratesticular testosterone in photoinhibited hypogonadotropic Djungarian hamsters (Phodopus sungorus). Biology of Reproduction 1993;49:1108-1116. (IF 3.550)
3. Behre, H.M., S. Baus, **S. Kliesch,** M. Simoni, E. Nieschlag. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and non-responders. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 1995;80:2394-2403. (IF 5.805).
4. Schlatt, S., M. de Geyter, **S. Kliesch**, M. Bergmann, E. Nieschlag. Spontaneous recrudescence of spermatogenesis in the photoinhibited male Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. Biology of Reproduction 1995;53:1169-1177. (IF 3.550)
5. Lemcke, B., J. Zentgraf, H.M. Behre, **S. Kliesch**, J.H. Brämswig, E. Nieschlag. Long-term effects on testicular function of high-dose testosterone treatment for excessively tall stature. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81:296-301. (IF 5.805)
6. Steger, K., R. Rey, **S. Kliesch**, G. Schleicher, M. Bergmann. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men. International Journal of Andrology 1996;19:122-128. (IF 1.941)
7. Simoni, M., J. Peters, H.M. Behre, **S. Kliesch**, E. Leifke, E. Nieschlag. Effects of gonadotropin-releasing hormone on bioactivity of follicle-stimulating hormone (FSH) and microstructure of FSH, luteinizing hormone and sex hormone-binding globulin in a

testosterone-based contraceptive trial: evaluation of responders and nonresponders. European Journal of Endocrinology 1996, 135:433-439. (IF 3.140)
8. Yeung, C.H., F. Pérez-Sanchez, C. Soler, D. Poser, **S. Kliesch**, T.G. Cooper. Maturation of human spermatozoa (from selected epididymides of prostatic carcinoma patients) with respect to their morphology and ability to undergo the acrosome reaction. Human Reproduction Update, 1997;3: 205-213. (IF 4.194)
9. Behre, H.M., **S. Kliesch**, G. Pühse, T. Reissmann, E. Nieschlag. High loading and low maintenance doses of a GnRH antagonist effectively suppress serum LH, FSH, and testosterone in normal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997;82:1403-1408. (IF 5.805)
10. Behre, H.M., **S. Kliesch**, E. Leifke, T. Link, P.E. Peters, E. Nieschlag. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997;82:2386-2390. (IF 5.805)
11. Yeung, C.H., S. Schröter, A. Wagenfeld, C. Kirchhoff, **S. Kliesch**, D. Poser, G.F. Weinbauer, E. Nieschlag, T.G. Cooper. Interaction of the human epididymal protein CD52 (HE5) with epididymal spermatozoa from men and cynomolgus monkeys. Molecular Reproduction and Development 1997;48: 267-275. (IF 2.331)
12. Eckardstein, A. von, **S. Kliesch,** E. Nieschlag, A. Chirazi, G. Assmann, H.M. Behre. Suppression of endogenous testosterone in young men increases serum levels of high density lipoprotein subclass lipoproteinA-I and lipoprotein(a). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997;82:3367-3372. (IF 5.805)
13. Meschede, D., B. Dworniczak, H.M. Behre, **S. Kliesch,** M. Claustres, E. Nieschlag, J. Horst. CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. American Journal of Human Genetics 1997;61:1200-1202. (IF 10.426)
14. Meschede, D., **S. Kliesch,** J. Horst, E. Nieschlag. Azoospermia and segmentation abnormalities of the cervicothoracic spine („MURCS in the male“). Clinical Dysmorphology, 1998;7:59-60. (IF 0.680)
15. Büchter, D., H.M. Behre, **S. Kliesch**, E. Nieschlag. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. European Journal of Endocrinology 1998;139:298-303. (IF 3.140)
16. Klonisch, T., R. Ivell, M. Balvers, **S. Kliesch**, B. Fischer, M. Bergmann, K. Steger. Expression of relaxin-like factor is down-regulated in human testicular leydig cell neoplasia. Molecular Human Reproduction 1999;5:104-108. (IF 3.643)
17. Steger, K., R. Rey, F. Louis, **S. Kliesch,** H.M. Behre, E. Nieschlag, W. Hoepfner, D. Bailey, A. Marks, M. Bergmann. Reversion of the differentiated phenotype and maturation block in Sertoli cells in pathological human testis. Human Reproduction 1999;14:136-143. (IF 3.365)
18. Behre, H.M., S. von Eckardstein, **S. Kliesch,** E. Nieschlag. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. Clinical Endocrinology 1999;50:629-635. (IF 3.023)
19. Büchter, D., H.M. Behre, **S. Kliesch**, A. Chirazi, E. Nieschlag, G. Assmann, A. von Eckardstein. Effects of testosterone suppression in young men by the gonadotropin releasing hormone antagonist cetrorelix on plasma lipids, lipolytic enzymes, lipid

transfer proteins, insulin and leptin. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 1999;107:522-529. (IF 1.196)
20. von Heyden, B., **Kliesch, S.,** Nashan, D. Re: Dermatomyositis associated with testicular germ cell cancer. [Letter]. Journal of Urology 2000;164:2030. (IF 3.713)
21. Heidenreich, A., L. Weißbach, W. Höltl, P. Albers, **S. Kliesch**, K.U. Köhrmann, K.P. Dieckmann, for the German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. Journal of Urology 2001;166:2161-2165. (IF 3.713)
22. Behre, H.M., **S. Kliesch,** B. Lemcke, S. von Eckardstein, E. Nieschlag. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. Human Reproduction 2001;16:2570-2577. (IF 3.365)
23. Brehm, R., A. Marks, R. Rey, **S. Kliesch**, M. Bergmann, K. Steger. Altered expression of connexins 26 and 43 in Sertoli cells in seminiferous tubules infiltrated with carcinoma-in-situ or seminoma. Journal of Pathology 2002;197:647-653. (IF 5.054)
24. Heidenreich, A., Weissbach, L., Hölth, W., Albers, P., **Kliesch, S.**, Köhrmann, K.U., Dieckmann, K.-P., for The German Testicular Cancer Study Group. Reply by the authors to Letter to the Editor by A. Shafik. The Journal of Urology 2002;168:1111-1112.
25. Steger, K., L. Fink, K. Failing, R.M. Bohle, **S. Kliesch**, W. Weidner, M. Bergmann. Decreased protamine-1 transcript levels in testes from infertile men. Molecular Human Reproduction 2003;9:331-336. (IF 3.072)
26. Albers, P., R. Siener, **S. Kliesch,** L. Weissbach, S. Krege, C. Sparwasser, H. Schulze, A. Heidenreich, W. de Riese, V. Loy, E. Bierhoff, C. Wittekind, R. Fimmers, M. Hartmann. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. Journal of Clinical Oncology 2003;21:1505-1512. (IF 8.530)
27. Classen, J., K. Dieckmann, M. Bamberg, R. Souchon, **S. Kliesch**, M. Kuehn, V. Loy. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia (TIN): preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. British Journal of Cancer 2003;88:828-831. (IF 3.942)
28. Heidenreich, A., P. Albers, M. Hartmann, **S. Kliesch,** K.-U. Köhrmann, S. Krege, Ph. Lossin, L. Weißbach for the German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. Journal of Urology 2003;169:1710-1714. (IF 3.713)
29. Donner, J., **S. Kliesch**, R. Brehm, M. Bergmann. From carcinoma in situ to testicular germ cell tumour. APMIS 2004;112:79-88. (IF 1.924)
30. Schmoll, H.J., R. Souchon, S. Krege, P. Albers, J. Beyer, C. Kollmannsberger, S.D. Fossa, N.E. Skakkebaek, R. de Wit, K. Fizazi, J.P. Doz, G. Pizzocaro, G. Daugaard, P.H.M. de Mulder, A. Horwich, T. Oliver, R. Huddart, G. Rosti, L. Paz Ares, O. Pont, J.T. Hartmann, N. Aass, F. Algaba, M. Bamberg, I. Bodrogi, C. Bokemeyer, J. Classen, S. Clemm, S. Culine, M. de Wit, H.G. Derigs, K.P. Dieckmann, M. Flasshove, X. Garcia del Muro, A. Gerl, J.R. Germa Lluch, M. Hartmann, A. Heidenreich, W. Hoeltl, J. Joffe, W. Jones, G. Kaiser, O. Klepp, **S. Kliesch**, L. Kisbenedek, K.U. Koehlmann, M. Kuczyk, M. P. Laguna, O. Leiva, V. Loy, M.D. Mason, G.M. Mead, R.P. Mueller, N. Nicolai, G.O.N. Oosterhof, T. Pottek, O.

Rick, H. Schmidberger, F. Sedlmayer, W. Siegert, U. Studer, S. Tjulandin, H. von der Maase, P. Walz, S. Weinknecht, L. Weissbach, E. Winter, C. Wittekind. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Annals of Oncology 2004;15:1377-1399. (IF 4.335)

31. Albers, P., L. Weissbach, S. Krege, **S. Kliesch**, M. Hartmann, A. Heidenreich, P. Walz, M. Kuczyk, R. Fimmers. German testicular cancer study group. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Journal of Urology 2004;171:1835-1838. (IF 3.713)
32. Fischer, P., R. Brehm, L. Konrad, S. Hartmann, **S. Kliesch**, R.M. Bohle, M. Bergmann. Connexin 33: A rodent-specific member of the gap junction protein family? Journal of Andrology 2005;26:75-84. (IF 2.394)
33. Weidner, W., E.W. Hauck, J. Schnitker for the IPP Study Group** of the Andrological Group of the German Urologists*. Potassium para-aminobenzoate (POTABA^{TM}) in the treatment of Peyronie´s disease: A prospective, placebo-controlled randomized study. ** IPP Study Group of the Andrological Group of the German Urologists (AKA): W. Weidner, I. Schroeder-Printzen, J. Rudnick (Gießen), W. Krause (Marburg), W.-H. Weiske (Stuttgart), B. Drawz (Rostock), U. Rebmann (Dessau), L. Pastermadjieff (Vogelsang), M. Kallerhoff (Göttingen), S. Lenk (Berlin), H. Sperling (Essen), **S. Kliesch (Münster)**, GERMANY, W. Aulitzky (Salzburg) AUSTRIA. European Urology 2005;47:530-536.
34. Neuvians, T.P., I. Gashaw, C.G. Sauer, C. von Ostau, **S. Kliesch**, M. Bergmann, A. Hacker, R. Grobholz. Standardization strategy for quantitative PCR in human seminoma and normal testis. Journal of Biotechnology 2005;117:163-171. (IF 2.323)
35. Gashaw, I., R. Grümmer, L. Klein-Hitpass, O. Dushaj, M. Bergmann, R. Brehm, R. Grobholz, **S. Kliesch**, T.P. Neuvians, K.W. Schmid, C. von Ostau, E. Winterhager. Gene signatures of testicular seminoma with emphasis on expression on its variant gene 4. Cellular and Molecular Life Sciences 2005;62:2359-2368.
36. Krege, S., C. Börgermann, R. Baschek, A. Hinke, T. Pottek, **S. Kliesch**, K.-P. Dieckmann, P. Albers, B. Knutzn, S. Weinknecht, H.-J. Schmoll, J. Beyer, H. Rübben. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Annals of Oncology 2006;217:276-280.
37. Brehm R, Rüttinger C, Fischer P, Gashaw I, Winterhager E, **Kliesch S**, Bohle RM, Steger K, Bergmann M. Transition from preinvasive carcinoma in situ to seminoma is accompanied by a reduction of connexin 43 expression in Sertoli cells and germ cells. Neoplasia 2006;8:499-509.
38. Zitzmann M., V. Nordhoff, V. von Schönfeld, A. Nordsiek-Mengede, **S. Kliesch**, A.N. Schüring, C.M. Luetjens, A. Kamischke, T. Cooper, M. Simoni, E. Nieschlag. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become father after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. Fertility and Sterility 2006;86:339-347.
39. Luetjens C.M., A. Didolkar, **S. Kliesch**, W. Paulus, A. Jeibmann, W. Böcker, E. Nieschlag, M. Simoni. Tissue expression of the nuclear progesterone receptor in male non-human primates and men. Journal of Endocrinology 2006;189:529-539.

40. Brehm R, Rey R, **Kliesch S**, Steger K, Marks A, Bergmann M. Mitotic activity of Sertoli cells in adult human testis: an immunohistochemical study to characterize Sertoli cells in testicular cords from patients showing testicular dysgenesis syndrome. Anatomy and Embryology 2006;211:223-236.
41. Fink C, Weigel R, Hembes T, Lauke-Wettwer H, **Kliesch S**, Bergmann M, Brehm RH. Altered expression of ZO-1 and ZO-2 in Sertoli cells and loss of blood-testis barrier integrity in testicular carcinoma in situ. Neoplasia 2006;8:1019-1027.
42. Stegger L, Juergens KU, **Kliesch, S.**, Wormanns D, Weckesser M. Unexpected finding of elevated glucose uptake in fibrous dysplasia mimicking malignancy: contradicting metabolism and morphology in combined PET/CT. Eur Radiol 2007;17:1784-1786.
43. Hinz S, M Schrader, C Kempkensteffen, R Bares, W Brenner, S Krege, C Franzius, **S Kliesch**, R Heicappel, K Miller, M de Wit. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. Journal of Urology 2008;179:936-940.
44. Krege, S., Beyer, J., Souchon, R., Albers, P., Albrecht, W., Algaba, F., Bamberg, M., Bodrogi, I., Bokemeyer, C., Cavallin-Ståhl, E., Classen, J., Clemm, C., Cohn-Cedermark, G., Culine, S., Daugaard, G., De Mulder, P.H., De Santis, M., de Wit, M., de Wit, R., Derigs, H.G., Dieckmann, K.P., Dieing, A., Droz, J.P., Fenner, M., Fizazi, K., Flechon, A., Fosså, S.D., del Muro, X.G., Gauler, T., Geczi, L., Gerl, A., Germa-Lluch, J.R., Gillessen, S., Hartmann, J.T., Hartmann, M., Heidenreich, A., Hoeltl, W., Horwich, A., Huddart, R., Jewett, M., Joffe, J., Jones, W.G., Kisbenedek, L., Klepp, O., **Kliesch, S.**, Koehrmann, K.U., Kollmannsberger, C., Kuczyk, M., Laguna, P., Galvis, O.L., Loy, V., Mason, M.D., Mead, G.M., Mueller, R., Nichols, C., Nicolai, N., Oliver, T., Ondrus, D., Oosterhof, G.O., Ares, L.P., Pizzocaro, G., Pont, J., Pottek, T., Powles. T., Rick, O., Rosti, G., Salvioni, R., Scheiderbauer, J., Schmelz, H.U., Schmidberger, H., Schmoll, H.J., Schrader, M., Sedlmayer, F., Skakkebaek, N.E., Sohaib, A., Tjulandin, S., Warde, P., Weinknecht, S., Weissbach, L., Wittekind, C., Winter, E., Wood, L., von der Maase, H.. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Part I. European Urology 2008;53:478-496. (IF 4.335)
45. Krege S, J Beyer, R Souchon, P Albers, W Albrecht, F Algaba, M Bamberg, I Bodrogi, C Bokemeyer, E Cavallin-Ståhl, J Classen, C Clemm, G Cohn-Cedermark, S Culine, G Daugaard, PH De Mulder, M De Santis, M de Wit, R de Wit, HG Derigs, KP Dieckmann, A Dieing, JP Droz, M Fenner, K Fizazi, A Flechon, SD Fosså, XG del Muro, T Gauler, L Geczi, A Gerl, JR Germa-Lluch, S Gillessen, JT Hartmann, M Hartmann, A Heidenreich, W Hoeltl, A Horwich, R Huddart, M Jewett, J Joffe, WG Jones, L Kisbenedek, O Klepp, **S Kliesch**, KU Koehrmann, C Kollmannsberger, M Kuczyk, P Laguna, OL Galvis, V Loy, MD Mason, GM Mead, R Mueller, C Nichols, N Nicolai, T Oliver, D Ondrus, GO Oosterhof, LP Ares, G Pizzocaro, J Pont, T Pottek, T Powles, O Rick, G Rosti, R Salvioni, J Scheiderbauer, HU Schmelz, H Schmidberger, HJ Schmoll, M Schrader, F Sedlmayer, NE Skakkebaek, A Sohaib, S Tjulandin, P Warde, S Weinknecht, L Weissbach, C Wittekind, E Winter, L Wood, H von der Maase. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Part II. European Urology 2008;53:497-513.

46. Krege S, J Beyer, R Souchon, P Albers, W Albrecht, F Algaba, M Bamberg, I Bodrogi, C Bokemeyer, E Cavallin-Ståhl, J Classen, C Clemm, G Cohn-Cedermark, S Culine, G Daugaard, PH De Mulder, M De Santis, M de Wit, R de Wit, HG Derigs, KP Dieckmann, A Dieing, JP Droz, M Fenner, K Fizazi, A Flechon, SD Fosså, XG del Muro, T Gauler, L Geczi, A Gerl, JR Germa-Lluch, S Gillessen, JT Hartmann, M Hartmann, A Heidenreich, W Hoeltl, A Horwich, R Huddart, M Jewett, J Joffe, WG Jones, L Kisbenedek, O Klepp, **S Kliesch**, KU Koehrmann, C Kollmannsberger, M Kuczyk, P Laguna, OL Galvis, V Loy, MD Mason, GM Mead, R Mueller, C Nichols, N Nicolai, T Oliver, D Ondrus, GO Oosterhof, LP Ares, G Pizzocaro, J Pont, T Pottek, T Powles, O Rick, G Rosti, R Salvioni, J Scheiderbauer, HU Schmelz, H Schmidberger, HJ Schmoll, M Schrader, F Sedlmayer, NE Skakkebaek, A Sohaib, S Tjulandin, P Warde, S Weinknecht, L Weissbach, C Wittekind, E Winter, L Wood, H von der Maase. Corrigendum to: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Part II. European Urology 2008;54:480.
47. Steger K, J Wilhelm, L Konrad, T Stalf, R Greb, T Diemer, **S Kliesch**, M. Bergmann, W. Weidner. Both protamine-1 to protamine-2 mRNA ratio and Bcl2mRNA content in testicular spermatids and ejaculated spermatozoa discriminate between fertile and infertile men. Human Reproduction 2008;23:11-16.
48. Albers, P., R. Siener, S. Krege, H.U. Schmelz, K.P. Dieckmann, A. Heidenreich, P. Kwasny, M. Pechoel, J. Lehmann, **S. Kliesch**, K.U. Köhrmann, R. Fimmers, L. Weißbach, V. Loy, C. Wittekind, M. Hartmann. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology 2008;26:2966-2972.
49. de Wit, M., W. Brenner, M. Hartmann, J. Kotzerke, D. Hellwig, J. Lehmann, C. Franzius, **S. Kliesch**, M. Schlemmer, K. Tatsch, R. Heicappell, L. Geworski, H. Amthauer, B. M. Dohmen, H. Schirrmeister, U. Cremerius, C. Bokemeyer, R. Bares. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Annals of Oncology 2008;19:1619-1623.
50. Oechsle, K., M. Hartmann, W. Brenner, S. Venz, L. Weissbach, C. Franzius, **S. Kliesch**, S. Mueller, S. Krege, R. Heicappell, R. Bares, C. Bokemeyer, M. de Wit; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. Journal of Clinical Oncology 2008;26:5930-5935.
51. Fink, C., R. Weigel, L. Fink, J. Wilhelm, **S. Kliesch**, M. Zeiler, M. Bergmann, R. Brehm. Claudin-11 is over-expressed and dislocated from the blood–testis barrier in Sertoli cells associated with testicular intraepithelial neoplasia in men. Histochemistry and Cell Biology 2009;131:755–764.
52. Hartmann, M., R. Siener, S. Krege, H. Schmelz, K.P. Dieckmann, A. Heidenreich, P. Kwasny, M. Pechoel, J. Lehmann, **S. Kliesch**, K.U. Köhrmann, R. Fimmers, L. Weißbach, V. Loy, C. Wittekind, P. Albers für die German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie der „German Testicular Cancer Study Group“. Urologe 2009;48:523-528.

53. Hose, K.A., K. Häffner, D. Fietz, J. Gromoll, T. Eckert, **S. Kliesch**, H.C. Siebert, M. Bergmann. A novel sequence variation in the transactivation regulating domain of the human androgen receptor. Fertility and Sterility 2009, 92:390.e9–e11.
54. Pühse, G, J.U. Wachsmuth, S. Kemper, I.W. Husstedt, **S. Kliesch**, S. Evers. Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms. International Journal of Andrology 2010;33:e216-e220.
55. Yeung CH, C Callies, F Tüttelmann, **S Kliesch**, TG Cooper. Aquaporins in the human testis and spermatozoa – identification, involvement in sperm volume regulation and clinical relevance. International Journal of Andrology 2010;33:629-641.
56. Poplinski, A., Wieacker, P., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. Severe XIST hypomethylation clearly distinguishes (SRY+) 46,XX-maleness from Klinefelter syndrome European Journal of Endocrinology 2010;162:169-175.
57. Steilmann, C., M.C.O. Cavalcanti, M. Bergmann, **S. Kliesch**, W. Weidner, K. Steger. Aberrant mRNA expression of chromatin remodelling factors in round spermatid maturation arrest compared with normal human spermatogenesis. Molecular Human Reproduction 2010;16, 726–733.
58. Ko, K., Arauzo-Bravo, M.J., Tapia, N., Kim, J., Lin, Q., Bernemann, C., Han, D.W., Gentile, L., Reinhardt, P., Greber, B., Schneider, R.K., **Kliesch, S.**, Zenke, M., Schöler, H.R. Human adult germline stem cells in question. Nature 2010;465, E1-E2.
59. Jaroszynski, L., Zimmer, J., Fietz, D., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Vogt, P.H. Translational control of the AZFa gene DDX3Y by 5'UTR exon-T extension. Int. J. Androl. 2011;34:313-326.
60. Tüttelmann, F., Werny, F., Cooper, T.G., **Kliesch, S.**, Simoni, M., Nieschlag, E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. International Journal of Andrology 2011;34:291-298.
61. Cavalcanti, M. C. O., Steilmann, C., Failing, K., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Steger, K. Apoptotic gene expression in potentially fertile and infertile men. Molecular Human Reproduction 2011;17:415-420.
62. Volkmann, J., Müller, D., Feuerstacke, C., **Kliesch, S.**, Bergmann, M., Mühlfeld, C., Middendorff, R. Disturbed spermatogenesis associated with thickened lamina propria of seminiferous tubules is not caused by dedifferentiation of myofibroblasts. Human Reproduction 2011;26:1450-1461.
63. Tüttelmann, F., Simoni, M., **Kliesch, S.**, Ledig, S., Dworniczak, B., Wieacker, P., Röpke, A. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and sertoli-cell-only syndrome. PLoS ONE 2011;6:e19426.
64. Ko, K., Reinhardt, P., Tapia, N., Schneider-Kramann, R., Araúzo-Bravo, M.J., Wook Han, D., Greber, B., Kim, J., **Kliesch, S.**, Zenke, M., Schöler, H.R. Evaluating the potential of putative pluripotent cells derived from human testis. Stem Cells 2011;29:1304-1309.
65. Schüring, A.N., Nordhoff, V., Schulte, N., **Kliesch, S.**, Kiesel, L., Berdel, W. E., Wessling, J., Koschmieder, S. Spontaneous conception and live birth after gonadotoxic chemotherapy for an aggressive bilateral ovarian Burkitt's lymphoma. European Journal of Obstetrics & Gynecolology and Reproductive Biology 2011,158:362-364.
66. Adiga, S. K., Ehmcke, J., Schlatt, S., **Kliesch, S.**, Westernströer, B., Luetjens, C. M., Wistuba, J., Gromoll, J. Reduced expression of DNMT3B in the germ cells of patients with

bilateral spermatogenic arrest does not lead to changes in the global methylation status. Molecular Human Reproduction 2011;17:545-549.
67. Hentrich, A., Wolter, M., Szardening-Kirchner, C., Lüers, G. H., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Konrad, L. Reduced numbers of Sertoli, germ, and spermatogonial stem cells in impaired spermatogenesis. Modern Pathology 2011;24:1380-1389.
68. Fietz, D., Ratzenböck, C., Lang, D., Silvana, S., Konrad, L., Geyer, J., **Kliesch, S.**, Gromoll, J., Bergmann, M. Expression von Steroidhormonrezeptoren im humanen Hoden. Urologe 2011;50 Suppl. 1:28.
69. Fietz, D., Geyer, J., **Kliesch, S.**, Gromoll, J., Bergmann, M. Evaluation of CAG repeat length of androgen receptor expressing cells in human testes showing different pictures of spermatogenic impairment. Histochem. Cell Biol. 2011;136:689-697.
70. Steilmann, C., Paradowska, A., Bartkuhn, M., Vieweg, M., Schuppe, H.-C., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Steger, K. Presence of histone H3 acetylated at lysine 9 in male germ cells and its distribution pattern in the genome of human spermatozoa. Reprod. Fertil. Dev. 2011;23:997-1011.
71. Mohr, M., Hartig, I., Kessler, T., Hamisch, C., **Kliesch, S.**, Krug, U., Spieker, T., Semik, M., Wiebe, K., Pühse, G., Hertle, L., Liersch, R., Müller-Tidow, C., Mesters, R. M., Berdel, W. E. High-dose chemotherapy with autologous PBSC transplantation in patients with poor and intermediate prognosis metastatic germ cell tumors: a retrospective monocenter analysis of 44 cases. Bone Marrow Transplantation 2012;47:1321-1325.
72. Eildermann, K., Aeckerle, N., Debowski, K., Godmann, M., Christiansen, H., Heistermann, M., Schweyer, S., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Gromoll, J., Ehmcke, J., Schlatt, S., Behr, R. Developmental expression of the pluripotency factor Sal-like protein 4 in the monkey, human and mouse testis: restriction to premeiotic germ cells. Cells Tissues Organs 2012;196:206-220.
73. Kläver, R., Poplinski, A., Redmann, K., Mallidis, C., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. Routine cryopreservation of spermatozoa is safe – Evidence from the DNA methylation pattern of nine spermatozoa genes. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2012;29:943-950.
74. Aeckerle, N., Eildermann, K., Drummer, C., Ehmcke, J., Schweyer, S., Lerchl, A., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Gromoll, J., Schlatt, S., Behr, R. The pluripotency factor LIN28 in monkey and human testis: a marker for spermatogonial stem cells? Molecular Human Reproduction 2012;18:477-488.
75. Sanchez, V., Redmann, K., Wistuba, J., Wübbeling, F., Burger, M., Oldenhof, H., Wolkers, W.F., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Mallidis, C. Oxidative DNA damage in human sperm can be detected by Raman microspectroscopy. Fertil. Steril. 2012;98:1124-1129.
76. Ebert, A. K., Neissner, C., Reutter, H., **Kliesch, S.**, Rösch, W. H. Testicular tumors in patients with exstrophy-epispadias complex. Journal of Urology 2012;188:1300-1305.
77. Dieckmann, K.-P., **Kliesch, S.**, Schrader, M., Krege, S., Loy, V. Letter to the Editor zum Artikel Biermann, K.: „Das Carcinoma in situ des Hodens“ (2011, Volume 32, Supplement 2, Seiten 232-236). Pathologe 2012, Suppl 2;33:376-377.
78. Röpke, A., Tewes, A.-C., Gromoll, J., **Kliesch, S.**, Wieacker, P., Tüttelmann, F. Comprehensive sequence analysis of the NR5A1 gene encoding Steroidogenic Factor 1 in a large group of infertile males. European Journal of Human Genetics 2013;21:1012-1015

79. Fietz, D., Bakhaus, K., Wapelhorst, B., Grosser, G., Günther, S., Alber, J., Döring, B., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Galuska, C.E., Hartmann, M.F., Wudy, S.A., Bergmann, M., Geyer, J. Membrane transporters for sulfated steroids in the human testis - Cellular localization, expression pattern and functional analysis. PLoS ONE 2013;8:e62638.
80. Eppelmann, U., Gottardo, F., Wistuba, J., Ehmcke, J., Kossack, N., Westernströer, B., Redmann, K., Wübbeling, F., Burger, M., Tüttelmann, F., **Kliesch, S.**, Mallidis, C. Raman microspectroscopic discrimination of TCam-2 cultures reveals the presence of two sub populations of cells. Cell & Tissue Research 2013;354:623-632.
81. Chianese, C., Lo Giacco, D., Tüttelmann, F., Ferlin, A., Ntostis, P., Vinci, S., Balercia, G., Ars, E., Ruiz-Castane, E., Giglio, S., Forti, G., **Kliesch, S.**, Krausz, C. Y-chromosome microdeletions are not associated with SHOX haploinsufficiency. Human Reproduction 2013;28:3155-3160.
82. Kossack, N., Terwort, N., Wistuba, J., Ehmcke, J., Schlatt, S., Schöler, H., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. A combined approach facilitates the reliable detection of human spermatogonia in vitro. Human Reproduction 2013;28:3012-3025.
83. Kläver, R., Tüttelmann, F., Bleiziffer, A., Haaf, T., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. DNA methylation in spermatozoa as a prospective marker in andrology. Andrology 2013;1:731-740.
84. Röpke, A., Stratis, Y., Dossow-Scheele, D., Wieacker, P., **Kliesch, S.**, Tüttelmann, F. Mosaicism for an unbalanced Y;21 translocation in an infertile: a case report. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2013;30:1553-1558.
85. Rohayem, J., Tüttelmann, F., Mallidis, C., Nieschlag, E., **Kliesch, S.**, Zitzmann, M. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumours due to untreated simple virilising congenital adrenal hyperplasia. European Journal of Endocrinology 2014;170:K11-K17.
86. Tüttelmann, F., Damm, O., Luetjens, M., Baldi, M., Zitzmann, M., **Kliesch, S.**, Nieschlag, E., Gromoll, J., Wistuba, J., Simoni, M. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization – a preliminary report. Andrology 2014;2:275-281.
87. Krausz, C., Chianese, C., Lo Giacco, D., Tüttelmann, F., Ferlin, A., Ntostis, P., Vinci, S., Balercia, G., Ars, E., Ruiz-Castañé, E., Giglio, S., **Kliesch, S**., Forti, G. Reply: Y-chromosome microdeletions are not associated with SHOX haploinsufficiency. Human Reproduction 2014;29:1114-1115.
88. Zengerling, F., Hartmann, M., Heidenreich, A., Krege, S., Albers, P., Karl, A., Weißbach, L., Wagner. W., Bedke, J., Retz, M., Schmelz, H.U., **Kliesch, S.**, Kuczyk, M., Winter, E., Pottek, T., Dieckmann, K.-P., Schrader, A.J., Schrader, M., on behalf of the GTCSG (German Testicular Cancer Study Group). German second-opinion network for testicular cancer: Sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. Oncology Reports 2014;31:2477-2481.
89. Paradowska-Dogan, A., Fernandez, A., Bergmann, M., Kretzer, K., Mallidis, C., Vieweg, M., Waliszewski, P., Zitzmann, M., Weidner, W., Steger, K., **Kliesch, S.** Protamine mRNA ratio in stallion sperm correlates with mare fecundity. Andrology 2014;2:521-530.
90. Fietz, D., Ratzenböck, C., Hartmann, K., Raabe, O., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Klug, J., Bergmann, M. Expression pattern of estrogen receptors α and ß and G-protein-coupled estrogen receptor 1 in the human testis. Histochem. Cell Biol. 2014;142:421-432.

91. Tewes, A.C., Ledig, S., Tüttelmann, F., **Kliesch, S.**, Wieacker, P. DMRT1 mutations are rarely associated with male infertility. Fertility and Sterility 2014;102:816-820.e3.
92. Saad, F., **Kliesch, S.**, Nieschlag, E., Zitzmann, M. Weight loss and beneficial effects on the metabolic syndrome as a result of testosterone treatment for up to 16 years in 381 hypogonadal men. Journal of Men's Health 2014;11:A-3-A-4.
93. Rohayem, J., **Kliesch, S.** Ermutigendes Ergebnis für Patienten mit KS. Kommentar zu „Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome" by Sabbaghian, M., Modarresi, T., Hosseinifar, H., Hosseini, J., Farrahi, F., Dadkhah, F., Chehrazi, M., Khalili, G., Giliani, M.A.S., Urology 2014;83:107-110. Aktuelle Urologie 2015;46:94.
94. Zitzmann, M., Bongers, R., Werler, S., Bogdanova, N., Wistuba, J., **Kliesch, S.**, Gromoll, J., Tüttelmann, F. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015;100:E518-E523.
95. Laurentino, S., Beygo, J., Nordhoff, V., **Kliesch, S.**, Wistuba, J., Borgmann, J., Buiting, K., Horsthemke, B., Gromoll, J. Epigenetic germline mosaicism in infertile men. Human Molecular Genetics 2015;24:1295-1304.
96. Busch, A.S., Tüttelmann, F., Zitzmann, M., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. The FSHB -211G>T variant attenuates serum FSH levels in the supraphysiological gonadotropin setting of Klinefelter syndrome. Eur J Human Genetics 2015;23:700-703.
97. Zengerling, F., Hartmann, M., Heidenreich, A., Krege, S., Albers, P., Karl, A., Bedke, J., Wagner, W., Retz, M., Weißbach, L., **Kliesch, S.**, Dieckmann, K.-P., Schmelz, H.U., Kuczyk, M., Winter. E., Pottek, T., Schrader, A.J., Schrader, M. National Second-Opinion Project of the German Testicular Cancer Group (GCTSG): Improving quality of care for testicular cancer patients. Oncology Research and Treatment 2014;37:63-64.
98. De Spiegelaere, W., Dern-Wiehloch, J., Weigel, R., Schumacher, V., Schorle, H., Nettersheim, D., Bergmann, M., Brehm, R., **Kliesch, S.**, Vandekerckhove, L., Fink, C. Reference gene validation for RT-qPCR, a note on different available software packages. PLoS One 2015;10(3):e0122515.
99. Yatsenko, A.N., Georgiadis, A.P., Röpke, A., Berman, A.J., Jaffe, T., Olszewska, M., Westernströer, B., Sanfillippo, J., Kurpisz, M., Rajkovic, A., Yatsenko, S.A., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Tüttelmann, F. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. New England Journal of Medicine 2015;372:2097-2107.
100. Westernströer, B., Langenstroth, D., **Kliesch, S.**, Troppmann, B., Redmann, K., Mitchell, R., Wistuba, J., Schlatt, S., Kossack, N. Developmental expression patterns of the chemokines CXCL11, CXCL12 and its receptor CXCR7 in monkey and human testes. Cell Tissue Research 2015;361:885-98.
101. Schneider, F., Redmann, K., Wistuba, J., Schlatt, S., **Kliesch, S.**, Neuhaus, N. Comparison of enzymatic digestion and mechanical dissociation of human testicular tissues. Fertility and Sterility 2015;104:302-311.
102. Rohayem, J., Nieschlag, E., **Kliesch, S.**, Zitzmann, M. Inhibin B, AMH and IGF1 serum levels, but not INSL3 or DHEAS are helpful for the differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism in boys with delayed puberty. Andrology 2015;3:882-887.

103. Busch, A.S., **Kliesch, S.**, Tüttelmann, F., Gromoll, J. FSHB -211G>T stratification for FSH treatment of male infertility patients: Making the case for a pharmacogenetic approach in genetic functional secondary hypogonadism. Andrology 2015;3:1050-1053.
104. Fietz, D., Markmann, M., Lang, D., Konrad, L., **Kliesch, S.**, Chakraborty, T., Hossain, H., Bergmann, M. Transfection of Sertoli cells with androgen receptor alters gene expression without androgen stimulation. BMC Molecular Biology 2015;16:23. doi: 10.1186/s12867-015-0051-7.
105. Nordhoff, V., Fricke, R.K., Schüring, A.N., Zitzmann, M., **Kliesch, S.** Treatment strategies for severe OAT (<0.1Mill/ml) patients: pre values do not indicate success. Andrology 2015;3:856-863.
106. Rohayem, J., Fricke, R., Czeloth, K., Mallidis, C., Wistuba, J., Krallmann, C., Zitzmann, M., **Kliesch, S.** Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. Andrology 2015;3:868-875.
107. Schneider, F., Neuhaus, N., Wistuba, J., Zitzmann, M., Heß, J., Mahler, D., van Ahlen, H., Schlatt, S., **Kliesch, S.** Testicular functions and clinical characterization of patients with gender dysphoria (GD) undergoing sex reassignment surgery (SRS). Journal of Sexual Medicine 2015;12:2190-2200.
108. Baunacke, M.,·Groeben, C., Borgmann, H., Schneider, A., **Kliesch, S.**, Huber, J. Evaluation des Urologenportals: das gemeinsame Informationsangebot der deutschen Urologen. Urologe 2016;55:923-932.
109. Rohayem, J., Nieschlag, E: Zitzmann, M., **Kliesch, S.** Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter syndrome with and without sperm in seminal fluid. Andrology 2016;4 (Suppl. 2):67-68.
110. Rohayem, J., Sinthofen, N., Nieschlag, E., **Kliesch, S.**, Zitzmann, M. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict responses to gonadotropin replacement in adults. Andrology 2016;4:87-94.
111. Pohl, E., Gromoll, J., **Kliesch, S.**, Wistuba, J. An alternative interpretation of cellular "selfish spermatogonial selection" – clusters in the human testis indicates the need for 3-D-analyses. Andrology 2016;4:213-217.
112. Groeben, C., Baunacke, M., Borkowetz, A., **Kliesch, S.**, Wülfing, C., Ihrig, A., Huber, J. Entscheidungshilfen für Patienten finden bei deutschen Urologen breite Akzeptanz – Umfrage unter Mitgliedern von DGU und BDU. Urologe 2016;55:784-791.
113. Klaus, E.S., Gonzalez, N.H., Bergmann, M., Bartkuhn, M., Weidner, W., **Kliesch, S.**, Rathke, C. Murine and human spermatids are characterized by numerous, newly synthesized and differentially expressed transcription factors and bromodomain-containing proteins. Biology of Reproduction 2016;95:4, 1-12.
114. Borgmann, J., Tüttelmann, F., Dworniczak, B., Röpke, A., Song, H.W., **Kliesch, S.**, Wilkinson, M.F., Laurentino, S., Gromoll, J. The human RHOX gene cluster: target genes and functional analysis of gene variants in infertile men. Human Molecular Genetics 2016;25:4898-4910.
115. Hartmann, K., Bennien, J., Wapelhorst, B., Bakhaus, K., Schumacher, V., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Bergmann, M., Geyer, J., Fietz, D. Current insights into the sulfatase pathway in human testis and cultured Sertoli cells. Histochemistry and Cell Biology 2016;146:737-748.

116. Pleuger, C., Fietz, D., Hartmann, K., Weidner, W., **Kliesch, S.**, O`Bryan, M.K., Dorresteijn, A., Bergmann, M. Expression of katanin p80 in human spermatogenesis. Fertility & Sterility 2016;106:1683-1690.
117. Klein, B., Haggeney, T., Fietz, D., Indumathy, S., Loveland, K., Hedger, M., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Bergmann, M., Schuppe, H.-C. Specific immune cell and cytokine characteristics of human testicular germ cell neoplasia. Human Reproduction 2016;31:2192-2202.
118. Stammler, A., Lüftner, B., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Bergmann, M., Middendorff, R., Konrad, L. Highly conserved testicular localization of claudin-11 in normal and impaired spermatogenesis. PLOS One 2016;11:e0160349.
119. Borgmann, H., **Kliesch, S.**, Roth, S., Roth, M., Degener, S. Feasibility and efficacy of a urologic profession campaign on cryptorchidism using internet and social media. Urologia Internationalis 2017;98:478-482.
120. Zitzmann, M., Rohayem, J., Raidt, J., **Kliesch, S.**, Kumar, N., Sitruk-Ware, S., Nieschlag, E. Impact of various progestins with or without transdermal testosterone on gonadotropin levels for non-invasive hormonal male contraception: a randomized clinical trial. Andrology 2017;5:516-526.
121. Okutman, O., Muller, J., Skory, V., Garnier, J.M., Gaucherot, A., Baert, Y., Rombaut, C., Lamour, V., Serdarogullari, M., Gultomruk, M., Röpke, A., **Kliesch, S.**, Herbepin, V., Aknin, I., Teletin, M., Bakircioglu, E., Goossens, E., Charlet- Berguerand, N., Bahceci, M., Tüttelmann, F., Viville, S. A no-stop mutation in MAGEB4 is a possible cause of rare X-linked azoospermia and oligozoospermia in a consanguineous Turkish family. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2017;34:683-694.
122. Neuhaus, N., Yoon, J., Terwort, N., Kliesch, S., Seggewiss, J., Huge, A., Voss, R., Schlatt, S., Grindberg, R.V., Schöler H.R. Single-cell gene expression analysis reveals diversity among human spermatogonia. Molecular Human Reproduction 2017;23:79-90.
123. Groeben, C., Ihrig, A., Hölscher, T., Krones, T., Kessler, E., **Kliesch, S.**, Wülfing, C., Koch, R., Wirth, M. P., Huber J. Evaluation der Entscheidungshilfe Prostatakrebs aus Patientensicht. Ergebnisse der ersten 3 Monate. Urologe 2016;55:1586-1594.
124. Hempfling, A.-L., Lim, S.L., Adelson, D., Evans, J., O'Connor, A.E., Qu, Z., **Kliesch, S.**, Weidner, W., O'Bryan, M.K., Bergmann, M. Expression patterns of HENMT1 and PIWIL1 in human testis: Implications for transposon expression. Reproduction 2017;154;363-374.
125. Brand, C., Zitzmann, M., Eter, N., **Kliesch, S.**, Wistuba, M., Alnawaiseh, M., Heiduschka, P. Aberrant ocular architecture and function in patients with Klinefelter syndrome: a new piece of the puzzle. Scientific Reports 2017;7:Article number 13130.
126. Pleuger, C., Fietz, D., Hartmann, K., Schuppe, H.-C., Weidner, W., **Kliesch, S.**, Baker, M., O´Bryan, M.K., Bergmann, M. Expression of Ciliated Bronchial Epithelium 1 during human spermatogenesis. Fertility and Sterility 2017;108:47-54.
127. Rohayem, J., Hauffa, B., Zacharin, M., Zitzmann, M., **Kliesch, S**., and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? – a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. Clinical Endocrinology (Oxf) 2017;86:75-87.

128. Rohayem, J., Luberto, A., Nieschlag, E., Zitzmann, M., **Kliesch, S.** Delayed treatment of undescended testes promotes hypergonadotropic hypogonadism, besides infertility. Endocrine 2017;55:914-924.
129. Schneider, F., **Kliesch, S.**, Neuhaus, N., Schlatt, S. Andrology of male-to-female transsexuals – Influence of cross-sex hormone therapy (CHT) on testicular function. Andrology 2017;5:873-880.
130. Radtke, A., Cremers, J., **Kliesch, S.**, Riek, S., Junker, K., Mohamed, S., Anheuser, P., Belge, G., Dieckmann, K.-P. Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA317a-3p? Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2017;143:2383-2392.
131. Bang, A.K., Busch, A.S., Almstrup, K., Gromoll, J., **Kliesch, S.**, Rajpert-De Meyts, E., Skakkebæk, N.E., Juul, A., Tüttelmann, F., Jørgensen, N. Is the FSHR 2039A>G variant associated with susceptibility to testicular germ cell cancer? Andrology 2018;6:176-183.
132. Bakhaus, K., Fietz, D., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Bergmann, M., Geyer, J. The polymorphism L204F affects transport and membrane expression of the sodium-dependent organic anion transporter SOAT (SLC10A6). Special Issue "Sulfated Steroids in Reproduction" des Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2018;179:36-44.
133. Baunacke, M., Groeben, C., Borgmann, H., Salem, J., **Kliesch, S.**, Huber, J. Andrology on the internet: most wanted, controversial, and often primary source of information for patients. Andrologia 2018;50:e12877.
134. Heckmann, L., Langenstroth-Röwer, D., Pock, T., Wistuba, J., Stukenborg, J.-B., Zitzmann, M., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Neuhaus, N. A diagnostic germ cell score for immature testicular tissue at risk of germ cell loss. Human Reproduction 2018;33:636-645.
135. Mincheva, M., Sandhowe-Klaverkamp, R., Wistuba, J., Redmann, K., Stukenborg, J.-B., **Kliesch, S.**, Schlatt, S. Reassembly of adult human testicular cells: can testis cord-like structures be created in vitro? Molecular Human Reproduction 2018;24:55-63.
136. Ragab, M., Cremers, J.-F., Zitzmann, M., Nieschlag, E., **Kliesch, S.**, Rohayem, J. A history of undescended testes in young men with Klinefelter syndrome does not reduce the chances for successful microsurgical testicular sperm extraction. Andrology 2018;6:525-531.
137. Da Costa, R., Amaral, S., Redmann, K., **Kliesch, S.**, Schlatt, S. Spectral features of nuclear DNA in human sperm assessed by Raman Microspectroscopy: Effects of UV-irradiation and hydration. PLOS One 2018;13(11):e0207786.
138. Ibrahim, M.G., Elghonaimy E.A., Schäfer, S., Vennemann, M., **Kliesch, S.**, Kiesel, L., Götte, M., Schüring, A.N. Seminal plasma induces a rapid Transforming Growth Factor beta 1-independent upregulation of Epithelial Mesenchymal Transdifferentiation and myofibroblastic metaplasia markers in endometriotic and endometrial cells. Archives of Gynecology and Obstetrics 2019;299:173-183.
139. Hilbold, E., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Weidner, W., Langeheine, M., Rode, K., Brehm, R. Immunolocalization of DMRTB1 in human testis showing normal and impaired spermatogenesis. Andrology 2019;7:428-440.

140. Lavorato, H.L., Markoff, A., Altholz, V., Bogdanova, N., Wieacker, P., Tüttelmann, F., **Kliesch, S.**, Schlatt, S. The relevance of ANXA5 genetic variants on male fertility. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2019;36:1355-1359.
141. Pohl, E., Höffken, V., Schlatt, S., **Kliesch, S**., Gromoll, J., Wistuba, J. Ageing in men with normal spermatogenesis alters spermatogonial dynamics and nuclear morphology in Sertoli cells. Andrology 2019;7:827-839.
142. Kauerhof, C., Nicolas, N., Bhushan, S., Wahle, E., Loveland, K.A., Fietz, D., Bergmann, M., Groome, N.P., **Kliesch, S**., Schuppe, H.-C., Wagenlehner, F., Meinhardt, A., Hedger, M.P., Fijak, M. Investigation of activin A in inflammatory responses of the testis and its role in the development of testicular fibrosis. Human Reproduction 2019;34:1536-1550.
143. Schneider, F., Scheffer, B., Dabel, J., Heckmann, L., Schlatt, S., **Kliesch, S.**, Neuhaus, N. Options for fertility treatments for trans women in Germany. Journal of Clinical Medicine 2019;8:730 epub.
144. Laurentino, S., Heckmann, L., Di Persio, S., Li, X., Meyer zu Hörste, G., Wistuba, J., Cremers, J.F., Gromoll, J., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Neuhaus, N. High-resolution analysis of germ cells from men with sex chromosomal aneuploidies reveals normal transcriptome but impaired imprinting. Clinical Epigenetics 2019;11:127.
145. Szarek, M., Bergmann, M., Konrad, L., Schuppe, H.-C., **Kliesch, S.**, Hedger, M.P., Loveland, K.L. Activin A target genes are differentially expressed between normal and neoplastic adult human testes: clues to gonocyte fate choice. Andrology 2019;7:31-41.
146. Busch, A.S., Tüttelmann, F., Cremers, J.-F., Schubert, M., Nordhoff, V., Schüring, A., Zitzmann, M., Gromoll, J., **Kliesch, S.** FSHB -211 G>T polymorphism as predictor for TESE success in patients with unexplained azoospermia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2019;104:2315-2324.
147. Huber, J., Valdix, J., Ihrig, A., Hoelscher, T., Krones, T., Kessler, E., **Kliesch, S.**, Wülfing, C., Thomas, C., Groeben, C. Evaluation der Entscheidungshilfe Prostatakrebs aus der Sicht von Patienten und Urologen: ein bundesweites Projekt mit über 6000 Nutzern in zwei Jahren. Urologe 2019;85 Suppl. 1:S12.
148. Schiffer, C., Rieger, S., Brenker, C., Young, S., Hamzeh, H., Wachten, D., Tüttelmann, F., Röpke, A., Kaupp, B., Wang, T., Wagner, A., Krallmann, C., **Kliesch, S.**, Fallnich, C., Strünker, T. Rotational motion and rheotaxis of human sperm do not require functional CatSper channels and transmembrane Ca^{2+} signaling. EMBO Journal 2020;39:e102363.
149. Portela, J.M.D., Heckmann, L., Wistuba, J., Sansone, A., van Pelt, A.M.M., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Neuhaus, N. Development and disease-dependent dynamics of spermatogonial subpopulations in human testicular tissues. Journal of Clinical Medicine 2020;9:224 epub.
150. Schilit, S.L.P., Menon, S., Friedrich, C., Kammin, T., Wilch, E., Hanscom, C., Jiang, S., **Kliesch, S.**, Talkowski, M.E., Tüttelmann, F., MacQueen, A.J., Morton, C.C. SYCP2 translocation-mediated dysregulation and frameshift variants cause human male infertility. American Journal of Human Genetics 2020;106:41-57.
151. Schubert, M., Kaldewey, S., Pérez Lanuza, L., Krenz, H., Berres, S., **Kliesch, S.**, Wistuba, J., Gromoll, J. Does the FSHB c.-211G>T polymorphism impact the spermatogenic potential in infertile patients? Andrology 2020;8:1030-1037.

152. Sansone, A., Isidori, A.M., **Kliesch, S.**, Schlatt, S. Immunohistochemical characterization of the anti-Müllerian hormone receptor type 2 (AMHR-2) in human testes. Endocrine 2020;68:215-221.
153. Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, Cremers JF, Francavilla F, Isidori AM**, Kliesch S**, La Vignera S, Lenzi A, Marcou M, Pilatz A, Poolamets O, Punab M, Peraza Godoy MF, Rajmil O, Salvio G, Shaeer O, Weidner W, Maseroli E, Cipriani S, Baldi E, Degl'Innocenti S, Danza G, Caldini AL, Terreni A, Boni L, Krausz C, Maggi M. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: clinical, seminal and biochemical characteristics. Andrology. 2020 Sep;8(5):1005-1020.
154. Wyrwoll, M.J., Temel, Ş.G., Nagirnaja, L., Oud, M.S., Lopes, A.M., van der Heijden, G.W., Heald, J.S., Rotte, N., Wistuba, J., Wöste, M., Ledig, S., Krenz, H., Smits, R.M., Carvalho, F., Gonçalves, J., Fietz, D., Türkgenç, B., Ergören, M.C., Çetinkaya, M., Başar, M., Kahraman, S., McEleny, K., Xavier, M.J., Turner, H., Pilatz, A., Röpke, A., Dugas, M., **Kliesch, S.**, Neuhaus, N., GEMINI Consortium, Aston, K.I., Conrad, D.F., Veltman, J.A., Friedrich, C., Tüttelmann, F. Bi-allelic mutations in M1AP are a frequent cause of meiotic arrest and severely impaired spermatogenesis leading to male infertility. American Journal of Human Genetics 2020;107:342-351.
155. Leitão, E., Di Persio, S., Laurentino, S., Wöste, M., Dugas, M., **Kliesch, S.**, Neuhaus, N., Horsthemke, B. The sperm epigenome does not display recurrent epimutations in patients with severely impaired spermatogenesis. Clinical Epigenetics 2020;12:61.
156. Pohl, E., Muschal, S., **Kliesch, S.**, Zitzmann, M., Rohayem, J., Gromoll, J., Laurentino, S. Molecular aging markers in patients with Klinefelter Syndrome. Aging and Disease 2020;11:470-476.
157. Rassam, Y., Gromoll, J., **Kliesch, S.**, Schubert, M. Testicular microlithiasis is associated with impaired spermatogenesis in patients with unexplained infertility. Urologia Internationalis 2020;104:610-616.
158. Schilit, S.L.P., Menon, S., Friedrich, C., Kammin, T., Wilch, E., Hanscom, C., Jiang, S., **Kliesch, S.**, Talkowski, M.E., Tüttelmann, F., MacQueen, A.J., Morton, C.C. SYCP2 translocation-mediated dysregulation and frameshift variants cause human male infertility. American Journal of Human Genetics 2020;106:41-57.
159. Schubert, M., Kaldewey, S., Pérez Lanuza, L., Krenz, H., Berres, S., **Kliesch, S.**, Wistuba, J., Gromoll, J. Does the FSHB c.-211G>T polymorphism impact the spermatogenic potential in infertile patients? Andrology 2020;8:1030-1037.
160. Krausz, C., Riera-Escamilla, A., Moreno-Mendoza, D., Holleman, K., Cioppi, F., Algaba, F., Pybus, M., Friedrich, C., Wyrwoll, M.J., Casamonti, E., Pietroforte, S., Nagirnaja, L., Lopes, A.M., **Kliesch, S.**, Pilatz, A., Carrell, D.T., Conrad, D.F., Ars, E., Ruiz-Castañé, E., Aston, K.I., Baarends, W., Tüttelmann, F. Genetic dissection of spermatogenic arrest through exome analysis: clinical implications for the management of azoospermic men. Genetics in Medicine 2020;22:1956-1966.
161. Laurentino, S., Cremers, J.-F., Horsthemke, B., Tüttelmann, F., Czeloth, K., Zitzmann, M., Pohl, E., Rahmann, S., Schröder, C., Berres, S., Redmann, K., Krallmann, C., Schlatt, S., **Kliesch, S.**, Gromoll, J. A germ cell-specific ageing pattern in otherwise healthy men. Aging Cell 2020;19(10):e13242.

162. Schneider, F., Wistuba, J., Holterhus, P.M., Kulle, A., Schlatt, S., **Kliesch, S**., Neuhaus, N., Zitzmann, M. New insights into extended steroid hormone profiles in transwomen in a multi-center setting in Germany. Journal of Sexual Medicine 2021;18:1807-1817.
163. Rohayem, J., Zitzmann, M., Laurentino, S., **Kliesch, S.**, Nieschlag, E., Holterhus, P.-M., Kulle, A. The role of gonadotropins in testicular and adrenal androgen biosynthesis pathways – insights from males with congenital hypogonadotropic hypogonadism on hCG/rFSH and on testosterone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 2021;94:90-101.
164. Jeworutzki, E., Tüttelmann, F., Rothenberg, I., Pusch, M., Schreiber, J.A., **Kliesch, S.**, Wünsch, B., Strutz-Seebohm, N., Seebohm, G. Can unlikely Neanderthal Chloride Channel CLC-2 gene variants provide insights in modern human infertility? Cellular Physiology and Biochemistry 2021:55:301-310.
165. Fink, C., Baal, N., Wilhelm, J., Sarode, P., Weigel, R., Schumacher, V., Nettersheim, D., Schorle, H., Schröck, C., Bergmann, M., **Kliesch, S.**, Kressin, M., Savai, R. On the origin of germ cell neoplasia in situ: Dedifferentiation of human adult Sertoli cells in cross talk with seminoma cells in vitro. Neoplasia 2021;23:731-742.
166. Aprea, I., Nöthe-Menchen, T., Dougherty, G.W., Raidt, J., Loges, N.T., Kaiser, T., Wallmeier, J., Olbrich, H., Strünker, T., **Kliesch, S.**, Pennekamp, P., Omran. H. Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. Molecular Human Reproduction 2021;27:gaab009.
167. Oud MS, Volozonoka L, Friedrich C, **Kliesch S**, Nagirnaja L, Gilissen C, O'Bryan MK, McLachlan RI, Aston KI, Tüttelmann F, Conrad DF, Veltman JA. Lack of evidence for a role of PIWIL1 variants in human male infertility. Cell. 2021 Apr 15;184(8):1941-1942.
168. Hiester, A., Fingerhut, A., Niegisch, G., Siener, R., Krege, S., Schmelz, H.-U., Dieckmann, K.-P., Heidenreich, A., Kwasny, P., Pechoel, M., Lehmann, J., **Kliesch, S.**, Köhrmann, K.U., Fimmers, R., Loy, V., Wittekind, C., Hartmann, M., Albers, P. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors after 1 cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection – a 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. European Journal of Cancer 2021;155:64-72.
169. Di Persio, S., Tekath, T., Siebert-Kuss, L.M., Cremers, J.-F., Wistuba, J., Li, X., Meyer zu Hörste, G., Drexler, H.C.A., Wyrwoll, M.J., Tüttelmann, F., Dugas, M., **Kliesch, S.**, Schlatt, S., Laurentino, S., Neuhaus, N. Single-cell RNA-seq unravels alterations of the human spermatogonial stem cell compartment in patients with impaired spermatogenesis. Cell Reports Medicine 2021;2:100395.
170. Sansone A, **Kliesch S**, Dugas M, Sandhowe-Klaverkamp R, Isidori AM, Schlatt S, Zitzmann M. Serum concentrations of dihydrotestosterone are associated with symptoms of hypogonadism in biochemically eugonadal men. J Endocrinol Invest. 2021 Nov;44(11):2465-2474.
171. Sansone A, Schubert M, Tüttelmann F, Krallmann C, Zitzmann M, **Kliesch S**, Gromoll J. Pituitary response to GnRH stimulation tests in different FSHB-211 G/T genotypes. Hum Reprod. 2021 Apr 20;36(5):1376-1382.
172. Schneider, F., Dabel, J., Sandhowe-Klaverkamp, R., Neuhaus, N., Schlatt, S., **Kliesch, S.**, Wistuba, J. Serum and intratesticular inhibin B, Anti-Müllerian hormone and

spermatogonial numbers in trans*women at gender confirming surgery: An observational study. Andrology 2021;9:1781-1789.

173. Wyrwoll, M.J., van Walree, E.S., Hamer, G., Rotte, N., Motazacker, M.M., Meijers-Heijboer, H., Alders, M., Meißner, A., Kaminsky, E., Wöste, M., Krallmann, C**., Kliesch, S**., Hunt, T.J., Clark, A.T., Silber, S., Stallmeyer, B., Friedrich, C., van Pelt, A.M.M., Mathijssen, I.B., Tüttelmann, F. Bi-allelic variants in DNA mismatch repair proteins MutS Homolog MSH4 and MSH5 cause infertility in both sexes. Human Reproduction 2021;37:178-189.

174. Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, Cremers JF, Francavilla F, Isidori AM**, Kliesch S**, La Vignera S, Lenzi A, Marcou M, Pilatz A, Poolamets O, Punab M, Peraza Godoy MF, Rajmil O, Salvio G, Shaeer O, Weidner W, Maseroli E, Cipriani S, Baldi E, Degl'Innocenti S, Danza G, Caldini AL, Terreni A, Boni L, Krausz C, Maggi M. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: Scrotal ultrasound reference ranges and associations with clinical, seminal, and biochemical characteristics. Andrology. 2021 Mar;9(2):559-576.

175. Riera-Escamilla A, Vockel M, Nagirnaja L, Xavier MJ, Carbonell A, Moreno-Mendoza D, Pybus M, Farnetani G, Rosta V, Cioppi F, Friedrich C, Oud MS, van der Heijden GW, Soave A, Diemer T, Ars E, Sánchez-Curbelo J, **Kliesch S**, O'Bryan MK, Ruiz-Castañe E; GEMINI Consortium, Azorín F, Veltman JA, Aston KI, Conrad DF, Tüttelmann F, Krausz C. Large-scale analyses of the X chromosome in 2,354 infertile men discover recurrently affected genes associated with spermatogenic failure. Am J Hum Genet. 2022 Aug 4;109(8):1458-1471.

176. Krenz H, Sansone A, Fujarski M, Krallmann C, Zitzmann M, Dugas M, **Kliesch S**, Varghese J, Tüttelmann F, Gromoll J. Machine learning based prediction models in male reproductive health: Development of a proof-of-concept model for Klinefelter Syndrome in azoospermic patients. Andrology. 2022;10:534-544

177. Pfister D, Oechsle K, Schmidt S, Busch J, Bokemeyer C, Heidenreich A, Heinzelbecker J, Ruf C, Winter C, Zengerling F**, Kliesch S**, Albers P, Oing C. First-line salvage treatment options for germ cell tumor patients failing stage-adapted primary treatment : A comprehensive review compiled by the German Testicular Cancer Study Group. World J Urol. 2022 Dec;40(12):2853-2861.

178. Houston, B.J., O'Connor, A.E., Wang, D., Goodchild, G., Merriner, D.J., Luan, H., Conrad, D.F., Nagirnaja, L., Aston, K.I., **Kliesch, S.**, Wyrwoll, M.J., Friedrich, C., Tüttelmann, F., Harrison, C., O'Bryan, M.K., Walton, K. Human INHBB gene variant (c.1079T>C:p.Met360Thr) alters testis germ cell content, but does not impact fertility in mice. Endocrinology 2022;163:bqab269.

179. Wyrwoll, M.J., Gaasbeek, C.M., Golubickaite, I., Stakaitis, R., Oud, M.S., Nagirnaja, L., Dion, C., Sindi, E.B., Leitch, H.G., Jayasena, C.N., Sironen, A., Dicke, A.-K., Rotte, N., Stallmeyer, B., **Kliesch, S.**, Grangeiro, C.H.P., Araujo, T.F., Lasko, P., Genetics of Male Infertility Initiative (GEMINI) consortium, D'Hauwers, K., Smits, R.M., Ramos, L., Xavier, M.J., Conrad, D.F., Almstrup, K., Veltman, J.A., Tüttelmann, F., van der Heijden, G.W. The piRNA-pathway factor FKBP6 is essential for spermatogenesis but dispensable for

control of meiotic LINE-1 expression in humans. American Journal of Human Genetics 2022;online first.

180. Siebert-Kuss LM, Krenz H, Tekath T, Wöste M, Di Persio S, Terwort N, Wyrwoll MJ, Cremers JF, Wistuba J, Dugas M, **Kliesch S**, Schlatt S, Tüttelmann F, Gromoll J, Neuhaus N, Laurentino S. Transcriptome analyses in infertile men reveal germ cell-specific expression and splicing patterns. Life Sci Alliance. 2022 Nov 29;6(2):e202201633.
181. Benninghoven-Frey KM, Neuhaus N, Lahtinen AK, Krallmann C, Portela JMD, Jarisch A, Nordhoff V, Soave A, Ba Omar HAM, Sundin M, Langenskiöld C, **Kliesch S**, Stukenborg JB, Jahnukainen K. Early testicular maturation is sensitive to depletion of spermatogonial pool in sickle cell disease. Haematologica. 2022 Apr 1;107(4):975-979.
182. Wyrwoll MJ, Wabschke R, Röpke A, Wöste M, Ruckert C, Perrey S, Rotte N, Hardy J, Astica L, Lupiáñez DG, Wistuba J, Westernströer B, Schlatt S, Berman AJ, Müller AM, **Kliesch S**, Yatsenko AN, Tüttelmann F, Friedrich C. Analysis of copy number variation in men with non-obstructive azoospermia. Andrology. 2022 Nov;10(8):1593-1604.
183. Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AK, Rotte N, Pohl E, Emich J, Wöste M, Ruckert C, Wabschke R, Seggewiss J, Ledig S, Tewes AC, Stratis Y, Cremers JF, Wistuba J, Krallmann C**, Kliesch S**, Röpke A, Stallmeyer B, Friedrich C, Tüttelmann F. Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. Eur Urol. 2022 Jun 8:S0302-2838(22)02384-3. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.011. Online ahead of print.
184. Heinzelbecker J, Schmidt S, Lackner J, Busch J, Bokemeyer C, Classen J, Dieing A, Hakenberg O, Krege S, Papachristofilou A, Pfister D, Ruf C, Schmelz H, Schmidberger H, Souchon R, Winter C, Zengerling F, **Kliesch S**, Albers P, Oing C. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. World J Urol. 2022 Dec;40(12):2829-2841.
185. Schubert M, Pérez Lanuza L, Wöste M, Dugas M, Carmona FD, Palomino-Morales RJ, Rassam Y, Heilmann-Heimbach S, Tüttelmann F, **Kliesch S**, Gromoll J. A GWAS in Idiopathic/Unexplained Infertile Men Detects a Genomic Region Determining Follicle-Stimulating Hormone Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):2350-2361.
186. Zengerling F, Beyersdorff D, Busch J, Heinzelbecker J, Pfister D, Ruf C, Winter C, Albers P, **Kliesch S,** Schmidt S. Prognostic factors in patients with clinical stage I nonseminoma-beyond lymphovascular invasion: a systematic review. World J Urol. 2022 Dec;40(12):2879-2887.

2. Übersichtsarbeiten (in Zeitschriften und Supplements)

Erstautorin:

1. **Kliesch, S.,** H.M. Behre, St. Roth. Rationale Therapie der Hitzewallungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1997, 122:940-945. (IF 0.702)
2. **Kliesch, S.,** L. Hertle, S. Roth. Methoden, Komplikationen und kontrazeptiver Schutz der Vasektomie. Urologe B, 1998, 38: 19-22.
3. **Kliesch, S.,** H.M. Behre, S. Roth. Strategien der Therapie der Hitzewallungen beim Prostatakarzinompatienten unter hormonablativer Therapie. Urologe [B] 1998, 38: 10-13.
4. **Kliesch, S**. Epidemiologie der Interstitiellen Cystitis. Urologe A 2000, 39:527-529.

5. **Kliesch, S**. Fertilität bei Patienten mit Hodentumorerkrankungen. Der Onkologe 2003;9:955-961.
6. **Kliesch, S**. Hormontherapie des alternden Mannes. Östrogene, DHEA, Melatonin, Wachstumshormon. Urologe A 2004;43:1087-1091.
7. **Kliesch, S**. Diagnostik und Primärtherapie des Hodentumors. Urologe A 2004;43:1494-1499.
8. **Kliesch, S**. Perineale Urethrektomie beim Mann. Aktuelle Urologie 2007;38:331-347.
9. **Kliesch, S.** KONTRA Varikozelentherapie. Aktuelle Urologie 2008;39:263-264.
10. **Kliesch, S.**, T.G. Cooper. Die Ejakulatdiagnostik – Spermiogramm nach WHO-Kriterien. Urologe 2008;47:1548-1554.
11. **Kliesch, S.** „Doppelt gebrochen" auch doppelt so gut? (Kommentar). Aktuelle Urologie 2009;40:140.
12. **Kliesch, S.** Zusatzweiterbildung „Andrologie – Weiterbildung zwischen Wunsch und Wirklichkeit. Urologe 2010;49:930-933.
13. **Kliesch, S.** Testosteron und Infertilität. Urologe 2010,49:32-36.
14. **Kliesch, S.**, Zitzmann, M., Behre, H.M. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). Urologe 2011;50:26-32.
15. **Kliesch, S.**, Weidner, W. Auslagerung der Andrologie aus der Weiterbildungsordnung: Fortschritt oder Rücktritt? – eine erste Bilanz. Urologe 2011;50:952–957.
16. **Kliesch, S.** Infertilität des Mannes. Gynäkol. Endokrinol. 2011;9:171-186.
17. **Kliesch, S.**, Heidemann, S., Schorpp, F., Wörmann, B. Klinefelter-Syndrom und Krebs. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012;9:262-265.
18. **Kliesch, S.** Hydrozele, Spermatozele, Vasektomie. Urologe 2014;53:671-675.
19. **Kliesch, S.** Diagnosis of male infertility: diagnostic work-up of the infertile man. European Urology Supplements 2014;13:73-82.
20. **Kliesch, S.**, Heidemann, S., Schorpp, F., Wörmann, B. Klinefelter-Syndrom und Krebs (Nachdruck der Veröffentlichung von http://www.dgho-onkopedia.de). Journal für Urologie und Urogynäkologie 2014;21:11-15.
21. **Kliesch, S.** Testosteronmangel im Alter – Normal oder pathologisch? Perspektiven der Urologie 2015 (Suppl. zum Deutschen Ärzteblatt);20-23.
22. **Kliesch, S.** Lebensqualität im Vordergrund. Editorial zur Übersichtsarbeit von Breunig et al. Aktuelle Therapie organbegrenzter Hodentumoren. Aktuelle Urologie 2016;47:101-102.
23. **Kliesch, S.** Androprotect und Perspektiven der Fertilitätstherapie. Urologe 2016;55:898-903.
24. **Kliesch, S.** Rationelle Diagnostik und Therapie des kinderlosen Mannes. Urologe 2017;56:1116-1128.
25. **Kliesch, S.** Androprotect und Perspektiven der Fertilitätstherapie. Pädiatrie 2018;30:36-38.
26. **Kliesch, S.** Varikozele im Jugendalter, wenn ja, wann und wie? Kontra OP. Aktuelle Urologie 2020;51:198-201.
27. **Kliesch, S.** The Connection Between General and Sexual Health. Dtsch Arztebl Int. 2020 Sep 25;117(39):643-644.
28. **Kliesch S.** Praktisches Spermiogramm - Ejakulatdiagnostik nach WHO-Kriterien Urologe A. 2021 May;60(5):647-656.

29. Gottardo, F., **Kliesch, S.** Die Ejakulatdiagnostik – Spermiogramm nach WHO-Kriterien 2010. Urologe 2011;50:101-108
30. **Kliesch S.** Diagnose und Therapie von Leydigzelltumoren. Urologe A. 2021 Jul;60(7):880-885.

Mitautorin:

1. Behre, H.M., **S. Kliesch,** F. Schädel, E. Nieschlag. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. International Journal of Andrology 1995;18 [Suppl2]:27-31. (IF 1.941)
2. Sperling, H., Beintker, M, Bürger, R.A., Denil, J., **Kliesch, S.,** Neubauer, S., Sandmann, J., Schroeder-Printzen, I., Schwarzer, U., Weiske, W.H., Zumbé, J. Operative Spermienentnahme aus urologischer Sicht. Urologe [A], 1999, 38:563-568. (IF 0.558)
3. Souchon, R., Krege, S., Schmoll, H.J., Albers, P., Beyer, J., Bokemeyer, C., Claßen, J., Dieckmann, K.P., Hartmann, M., Heidenreich, A., Höltl, W., **Kliesch, S.,** Köhrmann, K.U., Kuczyk, M., Schmidberger, H., Weinknecht, S., Winter, E., Wittekind, C., Bamberg, M. für die German Testicular Cancer Study Group (GTCSG): Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Ergebnisse einer Up-date Konferenz auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM). Strahlentherapie und Onkologie 2000;176:388-405.
4. Winter, E., **S. Kliesch**, R. Souchon, M. de Wit: Diagnostik des Hodentumors. Deutsches Ärzteblatt 2005;102:A 3021-3025 [Heft 44].
5. Weidner, W., K. Diedrich, T. Diemer, **S. Kliesch**, H. Sperling. Infertilität – Diagnostik und Therapie. Ein unverzichtbarer Baustein der urologischen Andrologie. Urologe A 2006;45 Suppl 04:150-156.
6. Jacobeit, J.W., **S. Kliesch**. Gynäkomastie: Diagnostik und Therapie. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008;133:2567-2571.
7. Tüttelmann, F., J. Gromoll, **S. Kliesch**. Genetik der männlichen Infertilität. Urologe 2008;47:1561-1567.
8. Gralla, O., **Kliesch, S.**, Heidenreich, A. Varicocele testis – aktive Therapie versus „Wait and See“. Aktuelle Urologie 2008;39:261-265.
9. Jacobeit, J., **S. Kliesch**. Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie – Nicht jede Brustdrüsenvergrößerung des Mannes ist eine Gynäkomastie, aber jede Gynäkomastie ist abklärungsbedürftig. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2009, 6:63-67.
10. Albers, P., Algaba, F., Cohn-Cedermark, G., DeSantis, M., **Kliesch, S.**, Moul, J. W. Diagnosis, staging, and risk factors: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. Urology 2011;78 (Suppl.):S427-S434.
11. Mallidis, C., Agbaje, I., McClure, N., **Kliesch, S.** Einfluss des Diabetes mellitus auf die Fertilität des Mannes – ein wenig untersuchter Faktor der männlichen Infertilität. Urologe 2011;50:33-37.
12. Rohayem, J., **Kliesch, S.** Die antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms – Indikation und systemische Folgen. Urologe 2012;51:557-566.
13. Schlatt, S., **Kliesch, S.** Fertilitätsprotektion bei Männern – mehr als nur Spermienkonservierung? Gynäkol. Endokrinol. 2012;10:91-97.

14. Beyer, J., Albers, P., Altena, R., Aparicio, J., Bokemeyer, C., Busch, J., Cathomas, R., Cavallin-Stahl, E., Clarke, N. W., Claßen, J., Cohn-Cedermark, G., Dahl, A. A., Daugaard, G., De Giorgi, U., De Santis, M., De Wit, M., De Wit, R., Dieckmann K. P., Fenner, M., Fizazi, K., Flechon, A., Fossa, S. D., Germá Lluch, J. R., Gietema, J. A., Gillessen, S., Giwercman, A., Hartmann, J. T., Heidenreich, A., Hentrich, M., Honecker, F., Horwich, A., Huddart, R. A., **Kliesch, S.**, Kollmannsberger, C., Krege, S., Laguna, M. P., Looijenga, L. H. J., Lorch, A., Lotz, J. P., Mayer, F., Necchi, A., Nicolai, N., Nuver, J., Oechsle, K., Oldenburg, J., Oosterhuis, J. W., Powles, T., Rajpert-De Meyts, E., Rick, O., Rosti, G., Salvioni, R., Schrader, M., Schweyer, S., Sedlmayer, F., Sohaib, A., Souchon, R., Tandstad, T., Winter, C., Wittekind, C.. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Annals of Oncology 2013;24:878-888.
15. Czeloth, K., Kälble, T., **Kliesch, S.** Varikozele bei Jugendlichen. Urologe 2013;52:48-53.
16. Zitzmann, M., Behre, H. M., **Kliesch, S.** Gonadotropin treatment in male infertility. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 2013;10 (Spec. Iss. 1):23-28.
17. Reisman, Y., Eardley, I., Porst, H., and the Multidisciplinary Joint Committee on Sexual Medicine (MJCSM) (including **Kliesch, S.**). New developments in education and training in sexual medicine. Journal of Sexual Medicine 2013;10:918-923.
18. Czeloth, K., **Kliesch, S.** Kommentar zu “Prevalence of ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, chlamydia trachomatis infections, and semen quality in infertile and fertile men in China” by Liu, J., Wang, Q., Ji X., Guo, S., Dai, Y., Zhang, Z., Jia, L., Shi, Y., Tai, S., Lee, Y., Urology 2014;83:795-799. Urologie Scan 2014;1:99.
19. Zitzmann, M., **Kliesch, S.** Erektile Dysfunktion beim Diabetiker. Aktuelle Urologie 2015;46:303-308 (Nachdruck aus Diabetes aktuell 2014;12:359-365).
20. Picton, H.M., Wyns, C., Anderson, R.A., Goossens, E., Jahnukainen, K., **Kliesch, S.**, Mitchell, R.T., Pennings, G., Rives, N., Tournaye, H., van Pelt, A.M.M., Eichenlaub-Ritter, U., van den Abbeel, E., Schlatt, S., on behalf of the ESHRE Task Force on Fertility Preservation in Severe Diseases. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Human Reproduction 2015;30:2463-2475.
21. Ohlmann, C.-H., Gschwend, J., Miller, K., Mitglieder von AKO und die Vorstandsmitglieder der AUO incl. **Kliesch, S.** Kombinierte Chemohormontherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom – Effektivität und Update der gemeinsamen Stellungnahme des Arbeitskreises Onkologie und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie. Urologie aktuell 2015;54:1606-1608.
22. Gromoll, J., Tüttelmann, F., **Kliesch, S.** „Social freezing“ – die männliche Seite. Urologe 2016;55:58-62.
23. Sänger, N., Jarisch, A., Ochsendorf, F., Klingebiel, T., Liebenthron, J., **Kliesch, S.**, von Wolff, M. Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und Jugendlichen. Klinische Pädiatrie 2018;230:122-129.
24. Soave, A., **Kliesch, S.** Don’t believe the hype! Kommentar zu Sharma, R., Oni, O.A., Gupta, K., Chen, G., Sharma, M., Dawn, B., Sharma, R., Parashara. D., Savin, V.J., Ambrose, J.A., Barua, R.S. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. European Heart Journal (2015) 36, 2706–2715. Aktuelle Urologie 2016;47:347-348.

25. Sansone, A., **Kliesch, S.**, Isidori, A.M., Schlatt, S. AMH and INSL3 in testicular and extragonadal pathophysiology: what do we know? Andrology 2019;7:131-138.
26. Corona, G., Minhas, S., Giwercman, A., Bettocchi, C., Dinkelman-Smit, M., Dohle, G., Fusco, F., Kadioglou, A., **Kliesch, S.**, Kopa, Z., Krausz, C., Pelliccione, F., Pizzocaro, A., Rassweiler, J., Verze, P., Vignozzi, L., Weidner, W., Maggi, M., Sofikitis, N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 2019;25:733-757.
27. Köhn, F.M., **Kliesch, S.**, Pinggera, G.M., Schuppe, H.-C., Tüttelmann, F. Andrologische Diagnostik vor einer reproduktionsmedizinischen Behandlung. Gynäkologische Endokrinologie 2019;17:257-275.
28. Schuppe, H.-C., Pilatz, A., Fietz, D., Diemer, T., Köhn, F.-M., Tüttelmann, F., **Kliesch, S.** Kinderwunsch bei Azoospermie: Differenzialdiagnose, genetische Aspekte, Hodenhistologie, operative Spermiengewinnung. Gynäkologische Endokrinologie 2019;17:219-229.
29. Goossens, E., Jahnukainen, K., Mitchell, R.T., van Pelt, A.M.M., Pennings, G., Rives, N., Poels, J., Wyns, C., Lane, S., Rodriguez-Wallberg, K., Rives, A., Valli-Pulaski, H., Steimer, S., **Kliesch, S.**, Braye, A., Andres, M.M., Medrano, J., Ramos, L., Kristensen, S.G., Andersen, C.Y., Bjarnason, R., Orwig, K.E., Neuhaus, N., Stukenborg, J.B. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights. Human Reproduction Open 2020;2020:1-18.
30. Köhn FM, **Kliesch S,** Pinggera GM, Schuppe HC, Tüttelmann F. Andrologische Diagnostik vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung. Urologe A. 2020 Jul;59(7):855-868.

3. Publikation von Leitlinien:

1. **Kliesch, S.**, Heidemann, S., Schorpp, F., Weissbach, L., Wörmann, B. Klinefelter-Syndrom und Krebs. Online-Publikation Dezember 2011, http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/klinefelter-syndrom-und-krebs.
2. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., **Kliesch, S.**, Punab, M., de Ronde, W. Guidelines on Male Hypogonadism. In: European Association of Urology Guidelines 2012 edition. European Association of Urology 2012:1-27.
3. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., **Kliesch, S.**, Punab, M., de Ronde, W., übersetzt von Rambow, I., **Kliesch, S.** Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2013;10:279-292.
4. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., Jones, T.H., **Kliesch, S.**, Punab, M. Guidelines on Male Hypogonadism. In: European Association of Urology Guidelines 2015 edition. European Association of Urology 2015;1-24.
5. Borgmann-Staudt, A., Balcerek, M., Jantke, A., Hinz, S., unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von Beckmann, M., Dittrich, R., Krüssel, J.-S., **Kliesch, S.** Leitlinie Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Urologie, des Bundesverbandes reproduktionsmedizinscher Zentren Deutschlands, der Deutschen

Gesellschaft für Andrologie und der Netzwerke FertiProtekt, Andoprotect und PanCare. AWMF-Register Nr. 025/034, März 2015).

6. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., Jones, T.H., **Kliesch, S.** EAU Guidelines on Male Hypogonadism. In: European Association of Urology Guidelines 2017 edition. European Association of Urology 2017:1-28.
7. Dittrich, R., **Kliesch, S.**, Schüring, A. (Leitlinienkoordinatoren) Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen/Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/082, November 2017). http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-082.html.
8. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., Jones, T.H., **Kliesch, S.**, übersetzt von Rambow, I., **Kliesch, S.** EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2018;15: 71-88.
9. Dittrich, R., **Kliesch, S.**, Schüring, A., Balcerek, M., Baston-Büst, D.M., Beck, R., Beckmann, M.W., Behringer, K., Borgmann-Staudt, A., Cremer, W., Denzer, C., Diemer, T., Dorn, A., Fehm, T., Gaase, R., Germeyer, A., Geue, K., Ghadjar, P., Goeckenjan, M., Götte, M., Guth. D., Hauffa, B.P., Hehr, U., Hetzer, F., Hirchenhain, J., Hoffmann, W., Hornemann, B., Jantke, A., Kentenich, H., Kiesel, L., Köhn, F.-M., Korell, M., Lax, S., Liebenthron, J., Lux, M., Meißner, J., Micke, O., Nassar, N., Nawroth, F., Nordhoff, V., Ochsendorf, F., Oppelt, P.G., Pelz, J., Rau, B., Reisch, N., Riesenbeck, D., Schlatt, S., Sender, A., Schwab, R., Siedentopf, F., Thorn, P., Wagner, S., Wildt, L., Wimberger, P., Wischmann, T., von Wolff, M., Lotz, L. Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) – Recommendations and Statements for Girls and Women/Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen. Leitlinie der DGGG, DGU, DGRM (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/082, September 2017) – Empfehlungen und Statements bei Mädchen und Frauen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018; 78:567-584.
10. **Kliesch, S.** (beteiligte Leitlinienautorin). Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2K-Level, AWMF-Registernummer 015/085, Februar 2019;). http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html.
11. **Kliesch, S.** (Koordinatorin). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens. (Leitlinie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Registernummer 043/049OL, Mai 2019). https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren/.
12. Toth, B., Baston-Büst, D.M., Behre, H.M., Bielfeld, A., Bohlmann, M., Bühling, K., Dittrich, R., Goeckenjan, M., Hancke, K., **Kliesch, S.**, Köhn, F.-M., Krüssel, J., Kuon, R., Liebenthron, J., Nawroth, F., Nordhoff, V., Pinggera, G.-M., Rogenhofer, N., Rudnik-Schöneborn, S., Schuppe, H.-C., Schüring, A., Seifert-Klauss, V., Strowitzki, T., Tüttelmann, F., Vomstein, K., Wildt, L., Wischmann, T., Wunder, D., Zschocke, J. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) – Part 1, Basic Assessment of the Woman. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2019;79:1278-1292.
13. Toth, B., Baston-Büst, D.M., Behre, H.M., Bielfeld, A., Bohlmann, M., Bühling, K., Dittrich, R., Goeckenjan, M., Hancke, K., **Kliesch, S.**, Köhn, F.-M., Krüssel, J., Kuon, R., Liebenthron,

J., Nawroth, F., Nordhoff, V., Pinggera, G.-M., Rogenhofer, N., Rudnik-Schöneborn, S., Schuppe, H.-C., Schüring, A., Seifert-Klauss, V., Strowitzki, T., Tüttelmann, F., Vomstein, K., Wildt, L., Wischmann, T., Wunder, D., Zschocke, J. Diagnosis and Treatment Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) – Part 2, Hemostaseology, Andrology, Genetics and History of Malignant Disease: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2019;79:1293-1308.

14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; **Kliesch, S.,** Mitautorin). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 0.1 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF-Registernummer: 018/033OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulae-res-lymphom/ (abgerufen am: 02.09.2019).
15. Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchi, C., Jones, T.H., **Kliesch, S.**, übersetzt von Rambow, I., **Kliesch, S.** EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2020;17:66-85.
16. **Kliesch, S.**, Schmidt, S., Wilborn, D., Aigner, C., Albrecht, W., Bedke, J., Beintker, M., Beyersdorff, D., Bokemeyer, C., Busch, J., Claßen, J., de Wit, M., Dieckmann, K.P., Diemer, T., Dieing, A., Gockel, M., Göckel-Beining, B., Hakenberg, O., Heidenreich, A., Heinzelbecker, J., Herkommer, K., Hermanns, T., Hölzel, U., Kaufmann, S., Kornmann, M., Kotzerke, J., Krege, S., Kristiansen, G., Lorch, A., Müller, A.C., Oechsle, K., Ohloff, T., Oing, C., Otto, U., Pfister, D., Pichler, R., Recken, H., Rick, O., Rudolph, I., Ruf, C., Schirren, J., Schmelz, H., Schmidberger, H., Schrader, M., Schweyer, S., Seeling, S., Souchon, R., Winter, C., Wittekind, C., Zengerling, F., Zermann, D.H., Zillmann, R., Albers, P. Management of germ cell tumours of the testis in adult patients. German clinical practice guideline PART I: Epidemiology, classification, diagnosis, prognosis, fertility preservation and treatment recommendations for localized stages. Urologia Internationalis 2021;105:169-180.
17. **Kliesch, S.**, Schmidt, S., Wilborn, D., Aigner, C., Albrecht, W., Bedke, J., Beintker, M., Beyersdorff, D., Busch, J., Claßen, J., Bokemeyer, C., Dieckmann, K.P., Diemer, T., Gockel, M., Göckel-Beining, B., Hakenberg, O., Heinzelbecker, J., Hermanns, T., Kornmann, M., Kotzerke, J., Krege, S., Kristiansen, G., Lorch, A., Oechsle, K., Otto, U., Pfister, D., Recken, H., Rick, O., Rudolph, I., Ruf, C., Schirren, J., Schmelz, H., Schmidberger, H., Schrader, M., Schweyer, S., Winter, C., Wittekind, C., Zengerling, F., Albers, P. German clinical practice guideline on the management of germ cell tumors 1 of the testis in adult patients, PART II: Treatment recommendations for the metastatic stages and for recurrent and refractory disease, follow-up schedules, toxicity management, quality of life, palliative medicine and supportive therapy. Urologia Internationalis 2021;105:181-191.
18. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, Kliesch S, D'Hauwers K, Toppari J, Słowikowska-Hilczer J, Tüttelmann F, Ferlin A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2021 Jan;9(1):145-167.

10. Literaturverzeichnis

1. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* J Urol, 1994. **151**(1): p. 54-61.
2. Braun, M., et al., *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'.* Int J Impot Res, 2000. **12**(6): p. 305-11.
3. Briken, P., et al., *Estimating the Prevalence of Sexual Dysfunction Using the New ICD-11 Guidelines.* Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(39): p. 653-658.
4. Pozzi, E., et al., *Primary organic versus primary psychogenic erectile dysfunction: Findings from a real-life cross-sectional study.* Andrology, 2022.
5. Rastrelli, G. and M. Maggi, *Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological?* Transl Androl Urol, 2017. **6**(1): p. 79-90.
6. Salonia, A., et al., *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. EAU Guidelines. 2022, Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/.
7. Rosen, R.C., et al., *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.* Urology, 1997. **49**(6): p. 822-30.
8. Rosen, R.C., et al., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction.* Int J Impot Res, 1999. **11**(6): p. 319-26.
9. Wiltink, J., et al., *Validation of the German version of the International Index of Erectile Function (IIEF) in patients with erectile dysfunction, Peyronie's disease and controls.* Int J Impot Res, 2003. **15**(3): p. 192-7.
10. Wagner, T.H., et al., *Cross-cultural development of a quality of life measure for men with erection difficulties.* Qual Life Res, 1996. **5**(4): p. 443-9.
11. Ruof, J., Graf-Morgenstern, M., *Lebensqualität bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED).* Aktuelle Urol, 2001. **31**(32(1)): p. 21-26.
12. Hibbard, J.H., et al., *Development of the Patient Activation Measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers.* Health Serv Res, 2004. **39**(4 Pt 1): p. 1005-26.
13. Rademakers, J., et al., *Patient activation in Europe: an international comparison of psychometric properties and patients' scores on the short form Patient Activation Measure (PAM-13).* BMC Health Serv Res, 2016. **16**(1): p. 570.
14. Schmaderer, M., et al., *Psychometric Properties of the Patient Activation Measure in Multimorbid Hospitalized Patients.* J Nurs Meas, 2015. **23**(3): p. 128-41.
15. Skolasky, R.L., et al., *Psychometric properties of the patient activation measure among multimorbid older adults.* Health Serv Res, 2011. **46**(2): p. 457-78.

16. Djalali, S. and C. Steurer-Stey, *Wie aktiviert ist Ihr Patient?* PrimaryCare, 2014. **14(12):200-201**.

17. Brenk-Franz, K., et al., *Validation of the German version of the patient activation measure 13 (PAM13-D) in an international multicentre study of primary care patients.* PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74786.

18. Nehra, A., et al., *The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease.* Mayo Clin Proc, 2012. **87**(8): p. 766-78.

19. Silva, A.B., et al., *Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis.* Br J Sports Med, 2017. **51**(19): p. 1419-1424.

20. Myers, C. and M. Smith, *Pelvic floor muscle training improves erectile dysfunction and premature ejaculation: a systematic review.* Physiotherapy, 2019. **105**(2): p. 235-243.

21. Rosenbaum, T.Y., *REVIEWS: Pelvic Floor Involvement in Male and Female Sexual Dysfunction and the Role of Pelvic Floor Rehabilitation in Treatment: A Literature Review.* The Journal of Sexual Medicine, 2007. **4**(1): p. 4-13.

22. Jaderek, I. and M. Lew-Starowicz, *A Systematic Review on Mindfulness Meditation-Based Interventions for Sexual Dysfunctions.* J Sex Med, 2019. **16**(10): p. 1581-1596.

23. Kalaitzidou, I., et al., *Stress management and erectile dysfunction: a pilot comparative study.* Andrologia, 2014. **46**(6): p. 698-702.

24. Thompson, I.M., et al., *Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease.* JAMA, 2005. **294**(23): p. 2996-3002.

25. Chew, K.K., et al., *Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus?* J Sex Med, 2008. **5**(4): p. 928-934.

26. Baumhakel, M. and M. Bohm, *Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients.* Int J Clin Pract, 2007. **61**(3): p. 361-6.

27. Pastuszak, A.W., et al., *Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis.* J Sex Med, 2015. **12**(4): p. 975-84.

Appendix

Tabelle 34 IIEF-5 Frage1: Wie würden Sie ihre Zuversicht einschätzen eine Erektion zu bekommen und zu behalten? (FAS)

									LS Mean Differenz		
Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Min.	Median	Max.	LSMean (S.E.)*	Estimate (S.E.)	(95% KI)	P-Wert
IIEF-5-Score Baseline (1-5)	KG	119	2.65	0.74	1	3.00	5				
	IG	122	2.52	0.84	1	3.00	5				
IIEF-5-Score Woche 12 (1-5)	KG	118	2.72	0.79	1	3.00	5				
	IG	117	3.40	0.89	1	3.00	5				
IIEF-5-Score Differenz (1-5)	KG	118	0.08	0.51	-2	0.00	2	2.7 (0.1)			
	IG	117	0.89	0.93	-1	1.00	4	3.4 (0.1)	0.8 (0.1)	(0.6,0.9)	<0.0001

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert. S.E. – Standard Error. KI-Konfidenzintervall. Min.-Mindestwert. Max.-Maximum

Tabelle 35 IIEF-5 Frage 2: Wenn Sie bei sexueller Stimulation eine Erektion hatten wie oft war sie hart genug für eine Penetration? (FAS)

									LS Mean Differenz		
Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Min.	Median	Max.	LSMean (S.E.)*	Estimate (S.E.)	(95% KI)	P-Wert
IIEF-5-Score Baseline (1-5)	KG	119	2.61	0.85	1	3.00	4				
	IG	122	2.39	0.97	1	2.00	5				
IIEF-5-Score Woche 12 (1-5)	KG	118	2.53	0.91	1	2.50	4				
	IG	117	3.33	1.15	1	4.00	5				
IIEF-5-Score Differenz (1-5)	KG	118	-0.07	0.60	-2	0.00	1	2.4 (0.1)			
	IG	117	0.97	0.91	-1	1.00	3	3.4 (0.1)	1.0 (0.1)	(0.8,1.2)	<0.0001

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert. S.E. – Standard Error. KI-Konfidenzintervall. Min.-Mindestwert. Max.-Maximum

Tabelle 36 IIEF-5 Frage 3: Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage nach der Penetration (nach dem Eindringen) die Erektion aufrecht zu erhalten? – (FAS)

									LS Mean Differenz		
Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Min.	Median	Max.	LSMean (S.E.)*	Estimate (S.E.)	(95% KI)	P-Wert
IIEF-5-Score Baseline (1-5)	KG	119	2.27	0.92	1	2.00	5				
	IG	122	2.13	0.92	1	2.00	4				
IIEF-5-Score Woche 12 (1-5)	KG	118	2.34	0.94	1	2.00	5				
	IG	117	3.03	1.18	1	3.00	5				
IIEF-5-Score Differenz (1-5)	KG	118	0.08	0.63	-2	0.00	2	2.3 (0.1)			
	IG	117	0.91	1.00	-1	1.00	4	3.1 (0.1)	0.8 (0.1)	(0.6,1.0)	<0.0001

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert. S.E. – Standard Error. KI-Konfidenzintervall. Min.-Mindestwert. Max.-Maximum

Tabelle 37 IIEF-5 Frage 4: Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage die Erektion bis zum Ende aufrecht zu erhalten? (FAS)

									LS Mean Differenz		
Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Min.	Median	Max.	LSMean (S.E.)*	Estimate (S.E.)	(95% KI)	P-Wert
IIEF-5-Score Baseline (1-5)	KG	119	2.30	0.95	1	2.00	5				
	IG	122	2.07	0.91	1	2.00	5				
IIEF-5-Score Woche 12 (1-5)	KG	118	2.35	1.01	1	2.00	5				
	IG	117	3.04	1.19	1	3.00	5				
IIEF-5-Score Differenz (1-5)	KG	118	0.05	0.58	-1	0.00	2	2.2 (0.1)			
	IG	117	0.99	0.94	-1	1.00	4	3.1 (0.1)	0.9 (0.1)	(0.7, 1.1)	<0.0001

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert. S.E. – Standard Error. KI-Konfidenzintervall. Min.-Mindestwert. Max.-Maximum

Tabelle 38 IIEF-5 Frage 5: Wenn Sie versuchten Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie? (FAS)

									LS Mean Differenz		
Variable	Gruppe	n	Mean	S.D.	Min.	Median	Max.	LSMean (S.E.)*	Estimate (S.E.)	(95% KI)	P-Wert
IIEF-5-Score Baseline (1-5)	KG	119	2.52	0.97	1	3.00	5				
	IG	122	2.63	0.99	1	3.00	5				
IIEF-5-Score Woche 12 (1-5)	KG	118	2.58	0.97	1	3.00	5				
	IG	117	3.58	1.03	1	4.00	5				
IIEF-5-Score Differenz (1-5)	KG	118	0.06	0.73	-3	0.00	3	2.6 (0.1)			
	IG	117	0.95	1.02	-2	1.00	4	3.5 (0.1)	0.9 (0.1)	(0.7,1.1)	<0.0001

IIEF - International Index of Erectile Function. FAS – Full Analysis Set. n – Stichprobenumfang. SD – Standardabweichung. LSMEANS – Least Square Mittelwert. S.E. – Standard Error. KI-Konfidenzintervall. Min.-Mindestwert. Max.-Maximum

Tabelle 39 EHS-Grad Änderungen Woche 12 zu Baseline (FAS)

EHS-Grad Baseline	Kontrolle (n=119)						App (n=122)					
	EHS Grad Woche 12											
	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4	Total
0	6 (5.04%)	2 (1.68%)	1 (0.84%)	0	0	9 (7.56%)	5 (4.10%)	1 (0.82%)	2 (1.64%)	4 (3.28%)	0	12 (9.84%)
1	11 (9.24%)	4 (3.36%)	4 (3.36%)	1 (0.84%)	0	20 (16.81%)	3 (2.46%)	6 (4.92%)	12 (9.84%)	10 (8.20%)	4 (3.28%)	35 (28.69%)
2	14 (11.76%)	4 (3.36%)	17 (14.29%)	15 (12.61%)	0	50 (42.02%)	1 (0.82%)	4 (3.28%)	10 (8.20%)	22 (18.03%)	8 (6.56%)	45 (36.89%)
3	9 (7.56%)	0	9 (7.56%)	18 (15.13%)	0	36 (30.25%)	0	2 (1.64%)	3 (2.46%)	18 (14.75%)	7 (5.74%)	30 (24.59%)
4	0	0	0	3 (2.52%)	1 (0.84%)	4 (3.36%)	0	0	0	0	0	0
Total	40 (33.61%)	10 (8.40%)	31 (26.05%)	37 (31.09%)	1 (0.84%)	119 (100.0%)	9 (7.48%)	13 (10.66%)	27 (22.69%)	54 (45.38%)	19 (15.57%)	122 (100.0%)

EHS – Erection hardness score. n – Stichprobenumfang. FAS – Full Analysis Set

Werte oberhalb der grau schaffierten Kästchen zeigen eine Verbesserung, Werte darunter eine Verschlechterung.

EHS-Erection hardness score.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der primären Endpunkte 11
Tabelle 2 Einschlusskriterien 12
Tabelle 3 Ausschlusskriterien 13
Tabelle 4 Demographische Angaben kontinuierliche Variablen (FAS) 18
Tabelle 5 Demographische Angaben Risikofaktoren zu Baseline (FAS) 18
Tabelle 6 Baseline-Werte der primären Endpunkte – J2R (FAS) 21
Tabelle 7 IIEF-5 – fehlende Werte ersetzt mit J2R (FAS) 23
Tabelle 8 IIEF-5 Score Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R) 25
Tabelle 9 IIEF-5 – fehlende Werte ersetzt mit LOCF und empirische Mittelwertimputation (FAS) 26
Tabelle 10 IIEF-5 Veränderungen in der Per-Protocol-Analyse 27
Tabelle 11 IIEF-5-Grad-Veränderungen von Baseline zu Woche 12– J2R (FAS) 27
Tabelle 12 QoL-Med-Score - fehlende Werte ersetzt mit J2R (FAS) 28
Tabelle 13 Qol-Med Score: Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R) 29
Tabelle 14 QoL-Med-Score - fehlende Werte ersetzt mit LOCF (FAS) 30
Tabelle 15 QoL-Med Score - fehlende Werte ersetzt mit empirischer Mittelwertimputation (FAS) 30
Tabelle 16 QoL-Med-Score (PP) 31
Tabelle 17 PAM 13 -mit multipler Imputation (J2R) von fehlenden Werten (FAS) 32
Tabelle 18 PAM-13-Score: Gesamtveränderungen prozentual (FAS, J2R) 33
Tabelle 19 PAM 13-Score - fehlende Werte ersetzt mit LOCF (FAS) 34

Tabelle 20 PAM 13-Score - fehlende Werte ersetzt mit empirischer Mittelwertimputation (FAS) 34
Tabelle 21 PAM 13-Score (PP) 35
Tabelle 22 Ergebnisse zu sekundären Zielvariablen 36
Tabelle 23 Nutzung der Kranus Edera App (FAS) 37
Tabelle 24 EHS-Score Mittelwerte (FAS) 38
Tabelle 25 EHS-Score Veränderungen Skalenwerte– J2R (FAS) 38
Tabelle 26 IIEF-5-Grad – J2R (FAS) 40
Tabelle 27 IIEF-5- Verbesserung nach Schweregraden – J2R (FAS) 41
Tabelle 28 IIEF-5-Grad-Veränderungen von Baseline zu Woche 12 – J2R (FAS) 42
Tabelle 29 Subgruppenergebnisse für den IIEF-5 – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS) 42
Tabelle 30 Subgruppenergebnisse für den QoL-Med-Score – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS) 43
Tabelle 31 Subgruppenergebnisse für den PAM 13-Score – fehlende Werte mit J2R ersetzt (FAS) 44
Tabelle 32 IIEF-5- Patienten mit PDE-5-Inhibitoren-Einnahme - J2R (FAS) 46
Tabelle 33 IIEF-5-Patienten ohne PDE-5-Inhibitoren-Einnahme - J2R (FAS) 46
Tabelle 34 IIEF-5 Frage1: Wie würden Sie ihre Zuversicht einschätzen eine Erektion zu bekommen und zu behalten? (FAS) 1
Tabelle 35 IIEF-5 Frage 2: Wenn Sie bei sexueller Stimulation eine Erektion hatten wie oft war sie hart genug für eine Penetration? (FAS) ... 2
Tabelle 36 IIEF-5 Frage 3: Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage nach der Penetration (nach dem Eindringen) die Erektion aufrecht zu erhalten? – (FAS) 3
Tabelle 37 IIEF-5 Frage 4: Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage die Erektion bis zum Ende aufrecht zu erhalten? (FAS) 4
Tabelle 38 IIEF-5 Frage 5: Wenn Sie versuchten Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie? (FAS) 5
Tabelle 39 EHS-Grad Änderungen Woche 12 zu Baseline (FAS) 6

Abbildung 1 Disposition der Patienten 16
Abbildung 2 Mittlere IIEF-5-Profile über die Zeit (FAS, J2R) 24
Abbildung 3 Mittlere QoL-Med-Score-Profile über die Zeit (FAS, J2R) 29
Abbildung 4 Mittlere PAM 13-Score-Profile über die Zeit (FAS, J2R) 33