

IQWiG-Berichte · Jahr: 2007 Nr. 15

# Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

## **Abschlussbericht**

Auftrag N04-02  
Version 1.0  
Stand: 17.01.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

**Thema:**

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2004

**Interne Auftragsnummer:**

N04-02

**Anschrift des Herausgebers:**

IQWiG  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN**

1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

(1) An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. med. Holger Borchers, Urologische Klinik des Universitätsklinikums Aachen
- Rebecca Deppisch, Universität Duisburg-Essen
- Prof. Dr. med. Michael J. Eble, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Aachen
- Prof. Dr. med. G. Jackse, Urologische Klinik des Universitätsklinikums Aachen
- Dr. Michael Pinkawa, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Aachen
- Dr. Petra Schnell-Inderst, Universität Duisburg-Essen
- Prof. Dr. Jürgen Wasem, Universität Duisburg-Essen

(2) Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Peter Albers, Klinik für Urologie, Klinikum Kassel
- Prof. Dr. med. Thomas Wiegel, Abteilung Strahlentherapie, Universitätsklinikum Ulm

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

*IQWiG. Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Januar 2007.*

## **KURZFASSUNG**

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus sollten auch substanziiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen werden.

### **Methoden**

Für die Nutzenbewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien und ergänzend auch nicht randomisierte Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung eingeschlossen werden, soweit erkennbar eine adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen erfolgte.

Als Studienendpunkte wurden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen, wie Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, krankheitsbedingte Beschwerden, krankheitsspezifische wie auch gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen und Krankenhausaufenthalte.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in sieben elektronischen Datenbanken (u. a. Medline, Embase, Cochrane Central) und erfasste den Zeitraum bis Juni 2006. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse der Primär- und relevanter Sekundärpublikationen, wie systematischer Übersichten, HTA-Berichte, evidenzbasierter Leitlinien und von Stellungnahmen zum Fragenkatalog des G-BA durchsucht. Außerdem wurden Unternehmen der entsprechenden Medizinprodukteindustrie angefragt.

Das Literaturscreening wurde von mindestens zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Qualität der in den Bericht einzuschließenden relevanten Studien, ebenfalls durch zwei unabhängige Gutachter, wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapievergleichen und Therapiezielen geordnet einander gegenübergestellt. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Substanzielle Stellungnahmen wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss erfolgte die Erstellung des Abschlussberichts.

### **Ergebnisse**

Dieser Bericht stützt sich auf Ergebnisse aus Studien, welche die permanente Low-Dose-Rate-Brachytherapie als Monotherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms entweder mit der radikalen Prostatektomie oder mit der perkutanen Strahlentherapie verglichen. Insgesamt wurden durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung 21 Studien identifi-

ziert, die zunächst den Ein-/Ausschlusskriterien des zu Grunde liegenden Berichtsplans genügen. Von diesen gingen elf Studien mit insgesamt 10.900 Patienten in die Nutzenbewertung ein. Darunter befindet sich keine Studie zum Vergleich mit einem kontrollierten Zuwarten. Auch fanden sich keine den Einschlusskriterien genügenden Studien, welche die Brachytherapie in Kombination mit einem anderen Therapieverfahren gegenüber der alleinigen Anwendung der Zusatztherapie oder Varianten der Brachytherapie untereinander prüften. Die Datenbasis besteht ausschließlich aus nicht randomisierten Studien. Nur vier der elf Studien sind als prospektiv beschrieben. Eine vorab geplante quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse zu den einzelnen Zielkriterien war wegen methodischer Probleme der Einzelstudien nicht adäquat. Genauso wenig waren die Daten für eigene Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen geeignet.

Alle elf in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien weisen neben der fehlenden Randomisierung bedeutsame Qualitätsmängel auf, davon sechs in einem Ausmaß, von dem anzunehmen ist, dass die Gesamtaussage der Studie ohne diese Mängel eine andere sein könnte. Hier sind an erster Stelle eine ungenügende Kontrolle von Störgrößen und die mangelhafte Beschreibung fehlender Daten zu nennen. Bemühungen zu irgendeiner Art der Verblindung, beispielsweise eine verblindete Zielgrößenerhebung, wurden in keiner Studie unternommen. Die Interpretation der gefundenen Ergebnisse wird durch weitere Unwägbarkeiten eingeschränkt. So unterscheiden sich die Brachytherapietechniken von Studie zu Studie, was zum Teil der Weiterentwicklung der Technik geschuldet werden kann. Es werden unterschiedliche Isotope mit unterschiedlichen Aktivitäten als Strahlenquelle verwendet und mit diversen Zusatztherapien kombiniert. Letztere werden oft nicht oder nicht klar beschrieben. Für die Fragestellung der Gleichwertigkeit im Hinblick auf die Tumorkontrolle fehlen den Studien, trotz einer bekanntermaßen geringen Ereignisrate, eine ausreichend lange Beobachtungsdauer und/oder eine entsprechend hohe Fallzahl. Keine der Studien war diesbezüglich erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert.

#### *Gesamtüberleben*

Keine der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchte explizit das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität der Patienten. Nur eine Studie berichtete für eine Subgruppe Überlebensdaten. In weiteren drei Studien (davon in zwei aufgeschlüsselt nach Therapiegruppen) wurde über das Auftreten von Todesfällen berichtet. Letztlich lassen sich aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Gleichwertigkeit abgeleitet werden.

#### *Krankheitsfreies Überleben*

In fünf von sechs Studien zur Effektivität der Behandlung wurde diese ausschließlich mit dem Biomarker PSA untersucht. Gemessen wurde jeweils die Zeit bis zum Eintritt des in den Studien unterschiedlich definierten PSA-Rezidivereignisses. Die mediane Nachbeobach-

tungsdauer reichte von 24 (in einem Arm einer Studie) bis zu 56 Monaten. Zu keinem Zeitpunkt lassen die Ergebnisse einen klaren Unterschied zu den Behandlungsoptionen radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie erkennen. Eine Gleichwertigkeit der Brachytherapie mit diesen Therapieoptionen lässt sich daraus allerdings aus methodischen Gründen ebenfalls nicht ableiten.

In drei der Studien wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen getrennt ausgewertet. Ab einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren fanden zwei davon in höheren Risikogruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsverfahren, die dann zu Ungunsten der Brachytherapie ausfallen, einmal im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und zweimal im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie.

Es bleibt anzumerken, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einerseits durch methodische Probleme und andererseits durch biometrische Unschärfen in der Ergebnisanalyse und Berichterstattung geschwächt wird: Eine grundsätzlich unterschiedliche Rezidivdefinition für das operative Vorgehen auf der einen und für die strahlentherapeutischen Verfahren auf der anderen Seite sowie die unterschiedliche Messung der Zeitspanne bis zum Ereignis lassen eine tendenzielle Bevorzugung der strahlentherapeutischen Verfahren vermuten. In die andere Richtung verzerrend kann der bei den strahlentherapeutischen Verfahren zu findende (beispielsweise entzündungsbedingte) kurzfristige Wiederanstieg der PSA-Werte zu einer Überschätzung der PSA-Rezidiv-Häufigkeit führen. Letztlich bleibt unklar, in welche Richtung eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse vorliegen könnte. Nicht oder unklar beschriebener Datenverlust im Studienverlauf belastet die Ergebnissicherheit zusätzlich. Auch wiesen die Patienten der Brachytherapie häufiger günstigere prognostische Merkmale auf (niedrigere PSA-Ausgangswerte, Gleason-Score, klinisches Tumorstadium) als die Patienten der beiden Alternativbehandlungen, waren aber durchgehend älter als prostatektomierte Patienten, ohne dass Verzerrungsmöglichkeiten dieser Art in der weiteren Analyse konsequent berücksichtigt worden wären.

Auf Grund dieser Einschränkungen und der daraus resultierenden Interpretationsprobleme lässt sich aus den Ergebnissen kein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder einen Schaden der Brachytherapie im Hinblick auf die Zielgröße Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens ableiten, auch nicht im Hinblick auf eine Gleichwertigkeit mit den beiden Kontrollinterventionen.

#### *Krankheitsbedingte Beschwerden*

Diese Zielgröße wurde nicht in expliziter Weise in den eingeschlossenen Studien untersucht. Allerdings bilden sich Teilaspekte im Zusammenhang mit Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben (beispielsweise Fernmetastasierung) und zur Lebensqualität ab.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Den Einfluss der Erkrankung und Behandlung auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hatten fünf der eingeschlossenen Studien zum Ziel. Alle drei Behandlungsoptionen waren Gegenstand der Untersuchungen, jedoch liegen Vergleiche, die mit aller Vorsicht interpretierbar erscheinen, zur perkutanen Strahlentherapie nur aus zwei Studien vor. Die Ergebnisse der Vielzahl eingesetzter Instrumente wurden zu den drei Aspekten *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*, *krankheitsspezifische Lebensqualität* und *Symptome und Funktionseinschränkungen* zusammengefasst.

In Summe liefern die Studien nur für die Bereiche Sexualität und Harnkontinenz Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie. Für alle anderen Bereiche und im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie, eventuell mit Ausnahme des Bereichs Enddarmfunktion, sind keine klaren und konsistenten Unterschiede erkennbar. Dies kann jedoch aus methodischen Gründen nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden. Weiter ist zu beachten, dass die Studien (ohnehin nur sehr eingeschränkt) interpretierbare Daten für einen kurzen Zeitraum von etwa ein bis zwei Jahren abbilden. Ausgangswerte für die Lebensqualität vor Beginn einer Therapiemaßnahme fanden sich nur in zwei von fünf Studien. Obwohl wichtige prognostische Merkmale für die Lebensqualität in den Behandlungsgruppen ungleich verteilt waren, wurde dies in der Datenanalyse nicht konsequent berücksichtigt. Die Ergebnisse lassen jedoch keinen direkten Zusammenhang mit der Ungleichverteilung von Störgrößen erkennen. Die teilweise fehlende oder lückenhafte Dokumentation von Datenverlust (Drop-outs, Lost-to-follow-up etc.) belastet die Ergebnisse, insbesondere nach längerer Nachbeobachtungszeit.

### *Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen*

Nebenwirkungen und Komplikationen wurden in den Studien nur spärlich beschrieben. Eine Studie erwähnte und eine Studie untersuchte explizit unerwünschte Effekte. Auf die Brachytherapie bezogen wurden häufiger, jedoch weniger schwerwiegende Effekte im Vergleich zur radikalen Prostatektomie beschrieben. Bei der Gegenüberstellung der beiden strahlentherapeutischen Verfahren traten die Effekte bei der Brachytherapie später und vermehrt im Bereich des Harntrakts auf. Ein eindeutiger Vor- oder Nachteil der Brachytherapie den beiden Vergleichstherapien gegenüber lässt sich auf Grund der nur unzureichend vorhandenen beziehungsweise unzureichend berichteten Daten nicht entnehmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die zu den Lebensqualitätskategorien Sexualität und Harnkontinenz beschriebenen möglichen Vorteile der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie letztlich auch als Ausdruck therapiebedingter Komplikationen gewertet werden können.

### *Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten*

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

### *Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung*

Angaben zur Dauer der Katheterisierung sowie zur Notwendigkeit einer Rekatheterisierung auf Grund von Therapienebenwirkungen oder Komplikationen fanden sich vergleichend zur radikalen Prostatektomie in keiner Studie, zur perkutanen Strahlentherapie lediglich in einer Studie. Auf dieser Grundlage lassen sich keine belastbaren Aussagen treffen.

### *Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion*

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

### **Fazit**

Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Enddarmfunktion.

Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor.

Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus, da ein möglicher Schaden bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen zu definieren.

### **Schlüsselwörter**

Permanente interstitielle LDR-Brachytherapie, Seedimplantation, perkutane externe Strahlentherapie, radikale Prostatektomie, kontrolliertes Zuwarten, kontrolliertes Abwarten, lokal begrenztes Prostatakarzinom, systematische Übersicht.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>KURZFASSUNG</b> .....	<b>v</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>x</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xvi</b>
<b>1. HINTERGRUND</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ZIEL DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1. Verlauf des Projekts</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2. Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht</b> .....	<b>7</b>
<b>4. METHODEN</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
4.1.1. Population .....	8
4.1.2. Intervention und Vergleichsbehandlung .....	8
4.1.3. Zielgrößen .....	8
4.1.4. Studientypen.....	9
4.1.5. Sonstige Studiencharakteristika .....	9
4.1.6. Ein-/Ausschlusskriterien .....	9
<b>4.2. Informationsbeschaffung</b> .....	<b>10</b>
4.2.1. Literaturrecherche .....	10
4.2.2. Suche nach weiteren, auch unveröffentlichten Studien .....	11
4.2.3. Identifizierung relevanter Studien.....	12
4.2.4. Suche nach zusätzlichen Informationen zu einzelnen Studien.....	12
4.2.5. Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	12
<b>4.3. Informationsbewertung</b> .....	<b>12</b>
4.3.1. Datenextraktion .....	13
4.3.2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität.....	13
4.3.3. Konsistenz der Informationen .....	17
<b>4.4. Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>18</b>
4.4.1. Charakterisierung der Studien.....	18
4.4.2. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	18
4.4.3. Meta-Analyse .....	18
4.4.4. Sensitivitätsanalyse .....	18
4.4.5. Subgruppenanalysen .....	18
<b>4.5. Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan</b> .....	<b>19</b>

4.5.1. Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	19
4.5.2. Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	20
<b>5. ERGEBNISSE .....</b>	<b>21</b>
<b>5.1. Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>21</b>
5.1.1. Ergebnis der Literaturrecherche .....	21
5.1.2. Anfragen an Hersteller .....	22
5.1.3. Manuelle Suche in Kongressberichten sowie in öffentlich zugänglichen Studienregistern.....	22
5.1.4. Systematische Übersichten.....	22
5.1.5. Anfragen an Autoren.....	22
5.1.6. Informationen aus der Anhörung .....	23
5.1.7. Resultierender Studienpool .....	23
<b>5.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>32</b>
5.2.1. Studiendesign und Studienpopulation.....	32
5.2.2. Studien- und Publikationsqualität .....	36
5.2.3. Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	39
<b>5.3. Ergebnisse zu Therapiezielen.....</b>	<b>56</b>
5.3.1. Gesamtüberleben.....	56
5.3.2. Krankheitsfreies Überleben.....	57
5.3.3. Krankheitsbedingte Beschwerden.....	63
5.3.4. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	63
5.3.5. Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und Komplikationen.....	74
5.3.6. Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten.....	76
5.3.7. Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung.....	76
5.3.8. Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion .....	76
<b>5.4. Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>6. DISKUSSION .....</b>	<b>82</b>
<b>7. FAZIT.....</b>	<b>96</b>
<b>8. LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>97</b>
<b>9. LITERATUR.....</b>	<b>99</b>
<b>ANHANG A – Suchstrategie .....</b>	<b>107</b>
<b>ANHANG B – Liste der im Volltext überprüften ausgeschlossenen Studien.....</b>	<b>118</b>
<b>ANHANG C – Datenbanken zur Suche nach systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten .....</b>	<b>140</b>
<b>ANHANG D – Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA- Berichte .....</b>	<b>142</b>

<b>ANHANG E – Durchsuchte Studienregister .....</b>	<b>143</b>
<b>ANHANG F – Anfragen an und Antworten der Autoren .....</b>	<b>144</b>
<b>ANHANG G – Tabellen zu weiteren Charakteristika der Studien .....</b>	<b>146</b>
<b>ANHANG H – Tabellen zur Messung der Lebensqualität und Symptome .....</b>	<b>153</b>
<b>ANHANG I – Tabellarische Sensitivitätsbetrachtung.....</b>	<b>161</b>
<b>ANHANG J – Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>165</b>
<b>ANHANG K – Liste der in den Stellungnahmen genannten wissenschaftlichen Publikationen .....</b>	<b>182</b>
<b>ANHANG L – Stellungnahmen.....</b>	<b>186</b>

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erforderliche Störgrößenkontrolle nach Zielkriterien.....	15
Tabelle 2: Liste der Studien, die von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, nachdem sie zuvor als potenziell relevant erachtet wurden .....	31
Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien.....	31
Tabelle 4: Bei der Auswertung berücksichtigte potenzielle Confounder, aufgeschlüsselt nach Studien .....	38
Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	46
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer .....	48
Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention.....	49
Tabelle 8: Zusammengefasste Darstellung wesentlicher Patientencharakteristika zu Studienbeginn.....	53
Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität .....	55
Tabelle 10: Aufstellung berichteter Todesfälle .....	56
Tabelle 11: Unterschiedliche Definition und Messung eines Tumorrezidivs .....	59
Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben .....	62
Tabelle 13: In den Studien enthaltene Lebensqualitäts- und Symptomskalen, für die ausreichend adjustierte Gruppenunterschiede berichtet wurden .....	69
Tabelle 14: Zuordnung von Skalen verschiedener Instrumente zu den in den in den nachfolgenden Tabellen dargestellten Kategorien der Lebensqualität.....	70
Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität .....	72
Tabelle 16: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen.....	72
Tabelle 17: Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und Komplikationen.....	75
Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn .....	146
Tabelle 19: EORCT-QoL-C30-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität .....	153
Tabelle 20: FACT-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität.....	154
Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatika .....	154
Tabelle 22: SF-36-Ergebnisse zur Lebensqualität a.....	155
Tabelle 23: UCLA-PCI-Ergebnisse zur Lebensqualität.....	156
Tabelle 24: FACT-Ergebnisse zur Lebensqualität .....	157
Tabelle 25: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumentea .....	158
Tabelle 26: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatika .....	160
Tabelle 27: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben .....	161
Tabelle 28: Übersicht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität .....	162
Tabelle 29: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen.....	164

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Geringe Übereinstimmung der Beobachtungszeiträume der Studie	
Reis 2004.....	27
Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche.....	30



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3-D	Dreidimensional
ABS	American Brachytherapy Society
AH	Atypische Hyperplasie
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA-SI	American Urological Association Symptom Index
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
BT	Brachytherapie
CCT	Controlled Clinical Trial
CDSR	Cochrane Database for Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
EAU	European Association of Urology
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10 C61	International Classification of Diseases (WHO) – Revision 10 für bösartige Neubildungen der Prostata
iPSA	Initiales Prostata Spezifisches Antigen
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LDR	Low-Dose-Rate
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
PST	Perkutane Strahlentherapie
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RP	Radikale Prostatektomie
RP+NS	Radikale Prostatektomie mit nervenschonender Operationstechnik
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SE	Standard Error
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF-36	Short Form 36 Items
SPIRIT	Surgical Prostatectomy Interstitial Radiation Intervention
TOI	Trial Outcome Index
TNM	Tumorklassifikation für Adenokarzinome der Prostata von 1997 (T = Tumor, N = Lymphknoten, M = Metastasen)
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UCLA-PCI	University of California Los Angeles – Prostate Cancer Index
UICC	International Union Against Cancer

## **1. HINTERGRUND**

### **Die Erkrankung**

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), welche mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Neben langsam voranschreitenden Verlaufsformen werden auch aggressive, schnell wachsende und metastasierende Formen beschrieben. Die Erkrankung verläuft in einem Teil der Fälle tödlich. Als erste Vorstufen einer möglichen Entartung des Prostatagewebes (Präkanzerose) werden verschiedene atypische Hyperplasien (AH) und die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) unterschieden [1].

### **Epidemiologische Charakteristika**

Das Prostatakarzinom tritt mit einem mittleren Diagnosealter von knapp über 70 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung. Weniger als ein Prozent der Erkrankungen werden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [2,3]. Nach einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts in Berlin wurde im Jahr 2002 bei ca. 48.650 Männern die Diagnose erstmals gestellt (Inzidenz). Im gleichen Zeitraum verstarben 11.422 Männer an dieser Erkrankung (Mortalität). Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 22,3 Prozent die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. In der Rangfolge der häufigsten krebsbedingten Todesursachen unter Männern folgt das Prostatakarzinom derzeit an dritter Stelle mit einem Anteil von etwa 10,4 Prozent hinter bösartigen Neubildungen der Lunge und des Darms [2].

### **Ursachen der Erkrankung**

Über die Ursachen der Entstehung des Prostatakarzinoms ist wenig bekannt. Neben verschiedenen Umweltbelastungen (Rauchen, Exposition von Kadmium) werden Auswirkungen einer fett- und kalorienreichen Ernährung untersucht. Beobachtungen aus Migrationsstudien zeigen in diese Richtung: Wandern Menschen aus einem Lebensraum mit einem geringen Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, in eine Region mit hohem Risiko, so übernehmen sie im Laufe der Jahre das Erkrankungsrisiko der neuen Umgebung [4]. Insbesondere den Erkrankungen in jungen Jahren wird eine genetische Disposition zugeschrieben, worauf u. a. die unterschiedliche Häufigkeit des Prostatakarzinoms in verschiedenen ethnischen Gruppen (z. B. Asiaten und Europäer) hindeutet [5,6]. Langzeitbeobachtungen zeigen seit den 1980er Jahren eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland, wohingegen die Sterblichkeit seit Mitte der 1990er Jahre leicht abnimmt [2]. Die ansteigende Inzidenz wird dem vermehrten Einsatz von Früherkennungsmaßnahmen und einer verfeinerten Diagnostik zugeschrieben, welche immer frühere Erkrankungsstadien erkennbar werden lassen. Insbesondere durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) werden Karzinome in einem symptomfreien Stadium der Erkrankung entdeckt. Aus Autopsiestudien ist bekannt,

dass bei einer Vielzahl der über 70-jährigen Männer ein zu Lebzeiten nicht bekanntes Prostatakarzinom nachgewiesen werden kann, welches offensichtlich keinen Krankheitswert erreichenden Einfluss auf die Lebensqualität und auf die Lebenserwartung der Betroffenen hatte [7].

### **Krankheitssymptome**

Im frühen Stadium der Erkrankung fehlen meist Hinweis gebende Symptome. Im weiteren Verlauf können metastasenbedingte Symptome je nach Lokalisation unterschiedlich in Erscheinung treten oder es kommt durch die tumorbedingte Verengung der Harnröhre zu obstruktiven Symptomen wie bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

### **Prognose**

Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich Zelltyp, Entartungsgrad der Tumorzellen, Veränderungen der Zellstruktur (Grading, häufig bewertet anhand des Gleason-Scores) und dem Stadium seiner Ausbreitung (Staging) ab. In den letzten Jahren wurde der Ausgangswert des prostataspezifischen Antigens als zusätzlicher, von den vorgenannten unabhängiger, Prognosefaktor erkannt. Als prognostisch günstig eingestuft wird ein lokal begrenzter Tumor ohne Absiedelungen in die benachbarten Lymphknoten und ohne Fernmetastasen, mit einem hohen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und einem niedrigen PSA-Ausgangswert [9–11]. Ohne Unterscheidung nach Tumorstadien und Alter betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate deutscher Männer mit der Diagnose Prostatakarzinom im Jahr 2000 ca. 80 Prozent [2]. Die so genannte „relative Überlebensrate“ besagt in diesem Zusammenhang, dass von allen an Prostatakarzinom erkrankten Männern nach fünf Jahren ca. 20 Prozent weniger überleben, als dies für den Bevölkerungsdurchschnitt beobachtet wird. Betrachtet man die am häufigsten betroffene Altersgruppe der Männer über 65 Jahre (entsprechend 75 Prozent aller Prostatakarzinomdiagnosen in Nordamerika), so zeigen Schätzungen für die US-Bevölkerung, dass von 177 Männern mit einem histologisch nachweisbaren Karzinom einer jährlich an den unmittelbaren Folgen des Karzinoms verstirbt [12].

### **Behandlungsmöglichkeiten**

Obwohl die oben erwähnten Tumorprognosefaktoren verfügbar sind, bleibt es im Einzelfall schwierig einzuschätzen, ob sich der Tumor ausbreiten oder symptomlos bleiben wird (sog. klinisch signifikanter bzw. nicht signifikanter Tumor). Somit kommt der diagnostischen Unterscheidung von behandlungsbedürftigen und nicht oder noch nicht zu behandelnden Patienten eine zentrale Rolle bei der Indikationsstellung zu. Für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden unterschiedliche Therapien angewendet, von denen sich eine Vielzahl noch im experimentellen Stadium befindet oder auf Grund zahlreicher Nebenwirkungen keine nennenswerte Verbreitung gefunden hat [13].

Mit der Zielsetzung, die Krankheit zu heilen, werden die chirurgische Entfernung der Prostata und verschiedene Bestrahlungsformen eingesetzt (perkutane Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie mit unterschiedlichen Strahlenquellen). Die operative Entfernung des gesamten Organs inklusive Samenbläschen (radikale Prostatektomie) gilt heute als das einzige Therapieverfahren für diese Indikation, deren Nutzen in einer aussagekräftigen, prospektiv randomisierten Studie belegt wurde [14]. Aktuell liegen die Langzeitergebnisse dieser Studie vor: Der tatsächliche Gewinn durch die radikale Prostatektomie in einem frühen Stadium der Erkrankung wird in dieser Studie, hinsichtlich des Gesamt- und des karzinomspezifischen Überlebens für einen Zeitraum von zehn Jahren, im Vergleich zum kontrollierten Zuwarten auf (absolut) fünf Prozent geschätzt [15].

Alternativ besteht auch die Möglichkeit, unter regelmäßiger Beobachtung die weitere Entwicklung der Erkrankung abzuwarten (Synonym: Kontrolliertes Zuwarten, englisch: watchful waiting, active surveillance) und erst bei Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung Therapiemaßnahmen einzuleiten (z. B. perkutane Bestrahlung, antiandrogene Therapie, palliative Maßnahmen) [16–18]. Dieser zurückhaltende Umgang mit einer Therapieempfehlung für eine im Grunde maligne Erkrankung stützt sich auf die Beobachtung, dass viele Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom letztlich an anderen Ursachen sterben [19].

### **Behandlung mit der interstitiellen Brachytherapie**

Die so genannte permanente interstitielle LDR-Brachytherapie (Low-Dose-Rate) wird unter den stadienadäquaten Therapieoptionen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom als Alternative zur Prostatektomie und zur perkutanen Bestrahlung gesehen. Im Unterschied zur perkutanen Bestrahlung wird bei der Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod<sup>125</sup> oder Palladium<sup>103</sup>) in das zu bestrahlende Organ selbst in Form reiskorngroßer Körnchen, so genannter Seeds, eingebracht. Durch gezielte Verteilung der in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Der hierzu erforderliche operative Eingriff erfolgt meistens in Vollnarkose oder Spinalanästhesie und kann stationär oder ambulant durchgeführt werden [14,20,21]. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird die so genannte LDR-Brachytherapie mit permanent implantierten Radionukliden eingesetzt.

Die europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften empfehlen in weitgehender Übereinstimmung, die permanente Seedimplantation auf lokal begrenzte Tumoren mit geringer zu erwartender Malignität zu beschränken [20,21]. Im Detail wird in der ESTRO/EAU/EORTC-Empfehlung ein PSA-Ausgangswert von <10 ng/ml, ein Gleason-Score von 5–6, ein Tumorstadium T1c-T2a, ein IPSS-Score von 0–8 (Symptome einer Harnwegsobstruktion), eine Prostatagröße von <40 Gramm und eine maximale Harnflussrate von mindestens 15 ml/s gefordert.

### **Komplikationen der Behandlungen**

Alle genannten Verfahren können zu erheblichen behandlungsbedingten Begleiterscheinungen und Komplikationen führen. Die häufigsten Nebenwirkungen unterscheiden sich nach Art der Therapiemaßnahme [22]:

- Radikale Prostatektomie: akutes allgemeines Operationsrisiko, Nebenwirkung der Vollnarkose, Blutverlust mit möglichem Erfordernis von Transfusionen, Harninkontinenz, Impotenz, Harnröhrenverengungen und deren Folgen
- Perkutane Bestrahlung (externe Bestrahlung): akute und chronische Strahlenschäden wie Entzündung der Blase und des Enddarms und deren Folgen, Impotenz, Blasenaustritts- und Harnröhrenverengungen und deren Folgen
- Brachytherapie: akutes allgemeines Operationsrisiko, Nebenwirkung der Vollnarkose/Spinalanästhesie, akute und chronische Strahlenschäden wie Entzündung der Blase und des Enddarms und deren Folgen, Impotenz, Blasenaustritts- und Harnröhrenverengungen und deren Folgen, Embolisation der Seeds (z. B. in die Lunge)
- Watchful Waiting: Eine frühzeitig mögliche Therapie wird gegebenenfalls hinausgeschoben, was in der Zwischenzeit die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen kann

Gegenüber der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie werden die geringere Invasivität und die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen als Vorteil der interstitiellen Brachytherapie diskutiert [13].

### **Behandlungsziele**

Aus der möglichen Einschränkung der Lebenserwartung, den möglichen Konsequenzen des Fortschreitens der Erkrankung (z. B. Metastasierung) und den erkrankungs- sowie behandlungsbedingten Komplikationen leiten sich die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ab.

## **2. ZIEL DER UNTERSUCHUNG**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus werden auch substantiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen.

### **3. PROJEKTABLAUF**

#### **3.1. Verlauf des Projekts**

Der Auftrag wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 21.12.2004 erteilt, und am 29.09.2005 folgte die Konkretisierung der Fragestellung.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 22.11.2005 wurde am 22.11.2005 im Internet veröffentlicht [23]. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 26.09.2006 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 23.10.2006 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus substantiellen Stellungnahmen wurden dann am 08.11.2006 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung liegt in Anhang J vor. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der acht Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

#### **3.2. Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

Auf Grund der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die Ergebnisse zum PSA-rezidivfreien Überleben aus der Studie Borchers 2004 wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, weil die Nachbeobachtungszeit für diese Zielgröße mit medianen 26 Monaten unter den minimal erforderlichen 36 Monaten lag.
- Die Studie Tward 2006 entsprach den Einschlusskriterien des Berichts und wurde in den Studienpool aufgenommen. Wegen inakzeptabler Mängel wurden die Ergebnisse der Studie bei der Nutzenbewertung allerdings nicht berücksichtigt (siehe Dokumentation der Studienbewertung unter 5.1.7).
- Das von der Firma Oncura im Rahmen des Anhörungsverfahrens vorgelegte Manuskript einer geplanten Präsentation auf dem ASTRO-Annual-Meeting-2006 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology ) wurde als Publikation der zwei Jahresergebnisse der Studie Livartowski 2003 zugeordnet.
- Die Diskussion der Ergebnisse anderer systematischer Übersichten wurde detaillierter ausgeführt.

## **4. METHODEN**

Das systematische Vorgehen und die angewandte Methodik bei der Erstellung dieses Berichts wurden im Berichtsplan vom 22.11.2005 [23] vorab festgelegt und fußten auf der veröffentlichten Methodenbeschreibung des Instituts in seiner Version 1.0 vom 01.3.2005 ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)). Sofern sich im Verlauf der Berichterstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese im Abschnitt 4.5 dargestellt.

### **4.1. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1. Population**

Berücksichtigt wurden alle Studien, deren eingeschlossene Patienten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom hatten. Als lokal begrenztes Prostatakarzinom galt die in den jeweiligen Studien verwendete Definition, soweit nicht ein Anhalt dafür bestand, dass lokal oder systemisch fortgeschrittene Stadien untersucht wurden.

#### **4.1.2. Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die Behandlung mit einer permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie wurde als zu prüfende Intervention angesehen. Als Vergleichsinterventionen wurden die operative Standardtherapie (radikale Prostatektomie), die perkutane Strahlentherapie, das so genannte kontrollierte Zuwarten und substanzielle Modifikationen der interstitiellen Brachytherapie und ggf. auch Scheinbehandlungen berücksichtigt [24]. Gegenüber dem ursprünglichen Berichtsplan wurde zu diesem Punkt eine Präzisierung vorgenommen, die im Abschnitt 4.5.1 erläutert wird.

#### **4.1.3. Zielgrößen**

Es wurden folgende Zielgrößen für die Untersuchung verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten [25]:

- (1) Gesamtüberleben
- (2) Krankheitsfreies Überleben
- (3) Krankheitsbedingte Beschwerden
- (4) Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (5) Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz
- (6) Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten
- (7) Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

- (8) Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion

Zu allen oben genannten Therapiezielen wurden die eingeschlossenen Studien nach quantifizierbaren Angaben jeglicher Art zum jeweiligen Therapieziel durchsucht.

#### **4.1.4. Studientypen**

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht sollten primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Die orientierende Sichtung systematischer Übersichtsarbeiten ließ im Vorfeld erkennen, dass nur wenige Studien mit diesem Evidenzgrad zu finden sein würden [13, 26]. Bei der gegebenen Indikation sind Studien zum Langzeitüberleben (größer zehn Jahre) als wesentliches patientenrelevantes Therapieziel nur schwerlich im Rahmen eines RCT zu realisieren. Es werden daher ergänzend auch nicht randomisierte Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung eingeschlossen, soweit eine adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen erfolgt ist.

Folgende Studientypen wurden in die Untersuchung eingeschlossen:

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Nicht randomisierte Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und einer adäquaten Berücksichtigung von potenziell relevanten Störgrößen:
  - Kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCTs); hierunter fallen auch randomisierte Studien mit eindeutig inadäquatem Concealment (zum Beispiel alternierende Zuteilungsverfahren)
  - Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
  - Retrospektiv vergleichende Kohortenstudien
  - Fall-Kontroll-Studien

#### **4.1.5. Sonstige Studiencharakteristika**

Die Studiencharakteristika wurden keiner weiteren Beschränkung unterworfen.

#### **4.1.6. Ein-/Ausschlusskriterien**

In die Nutzenbewertung wurden zusammenfassend alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (wie in Abschnitt 4.1.1 definiert), für die eine interstitielle Brachytherapie zur Behandlung indiziert ist bzw. als indiziert angesehen werden kann
E2	Intervention: Anwendung einer permanenten interstitiellen (LDR-) Brachytherapie
E3	Kontrolle: Anwendung einer substantiellen Modifikation der interstitiellen Brachytherapie, eines operativen Standardtherapieverfahrens, einer perkutanen Strahlentherapie oder kontrolliertes Zuwarten, ggf. auch Scheininterventionen
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Zielgrößen ableiten
E5	Kontrollierte klinische Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Kontrolle wesentlicher Störgrößen (siehe Abschnitt 4.1.4)
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der eine Bewertung der Studie ermöglicht	

## 4.2. Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wesentliche Informationen liefern.

### 4.2.1. Literaturrecherche

Die Primärrecherche in elektronischen Datenbanken wurde am 08.12.2005 durchgeführt. Die genaue Beschreibung der an die jeweilige Datenbank angepassten Recherchestrategie ist im Anhang C hinterlegt. Diese Anpassung trägt den unterschiedlichen Definitionen von Schlagwörtern in den verschiedenen Datenbanken Rechnung:

- Ovid MEDLINE(R) 1966 to November Week 3 2005
- EMBASE(R), 1980 to 2005 Week 49

- Ovid CINAHL – Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature, 1982 to December Week 1 2005
- COCHRANE REVIEWS
- CENTRAL
- DARE
- HTA (Cochrane)

Das Ergebnis der systematischen Suche in elektronischen Datenbanken wurde um Referenzen ergänzt, die vom G-BA mit der Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet wurden. Diese stammen aus den Literaturverzeichnissen von Stellungnahmen interessierter Fachkreise zu einem Fragenkatalog des G-BA vom 07.10.2003. Eine Aktualisierung der Rechercheergebnisse wurde am 18. und 21.06.2006 im Rahmen einer Nachrecherche vorgenommen.

#### **4.2.2. Suche nach weiteren, auch unveröffentlichten Studien**

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken Medline, EMBASE und CINAHL gleichzeitig mit der Suche nach relevanter Primärliteratur. Die Suchstrategie wurde zu diesem Zweck um geeignete Formulierungen erweitert (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (COCHRANE), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben beschrieben).

Mit dem Ziel, die vorhandenen Informationen möglichst vollständig zu recherchieren, wurden zusätzliche Schritte unternommen:

- Anfragen an Hersteller: An die Hersteller wurde neben der schriftlichen Anfrage eine standardisierte Tabelle beigefügt, welche als Muster für die Übermittlung der vom IQWiG gewünschten Informationen dienen sollte. Die angefragten Hersteller waren
  - Amersham Buchler GmbH & Co. KG, München
  - Bard GmbH, Karlsruhe
  - Bebig Isotopen- und Medizintechnik GmbH, Berlin
  - Bundesverband Medizintechnologie e. V., Berlin
  - Oncura, Ismaning
  - Pajunk Medical Produkte GmbH, Geisingen
  - Theragenics Corporation, Buford USA
- Suche via Internet bei öffentlich zugänglichen HTA-Organisationen:
  - Über das Internet zugängliche HTA-Organisationen wurden nach systematischen Reviews/HTAs abgefragt (siehe Anhang C). Alle zum Thema passenden Dokumente wurden per Hand nach bedeutsamen Primärpublikationen durchsucht.

### **4.2.3. Identifizierung relevanter Studien**

#### **Erster Auswahlschritt**

Im ersten Auswahlschritt (1. Screening) bestimmten mindestens zwei Gutachter unabhängig voneinander anhand des Titels und der Zusammenfassung (soweit vorhanden), welche der Publikationen nach den im Abschnitt 4.1.6 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien sicher als „nicht relevant“ ausgeschlossen werden konnten. Lag keine Übereinstimmung zwischen den Gutachtern vor, wurde die Publikation als „potenziell relevant“ eingestuft und im Volltext beschafft. Im gleichen Arbeitsschritt wurden Publikationen gekennzeichnet, die auf eine systematische Übersicht hindeuteten. Für die Einstufung als „systematisch“ musste die der Übersicht zu Grunde liegende Literatur nach vordefinierten Selektionskriterien mit einer systematischen Suchstrategie ausgewählt worden sein.

#### **Zweiter Auswahlschritt**

Im zweiten Auswahlschritt (2. Screening) wurden die Referenzen von zwei Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als „sicher relevant“ eingeordnet werden konnten. In allen Zweifelsfällen wurde eine Konsensentscheidung herbeigeführt. Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screening sind im Anhang B dokumentiert. (In dieser Dokumentation wird auch im Falle mehrerer zutreffender Ausschlussgründe nur einer benannt, der in der Regel dem schwerwiegendsten entspricht.)

### **4.2.4. Suche nach zusätzlichen Informationen zu einzelnen Studien**

In den erhaltenen Dokumenten wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten Studien gesucht. Gegebenenfalls wurden deren Erstautoren angeschrieben und um genauere oder zusätzliche Angaben gebeten, wenn dies für eine valide Bewertung der jeweiligen Studien erforderlich war.

### **4.2.5. Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

## **4.3. Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab (z. B. Autorenanfragen). Die Dokumentation der Studien (Studiencha-

rakteristika, Studienergebnisse, Bewertung der Qualität) erfolgte durch standardisierte Dokumentationsbögen (Extraktionsbögen).

Die Bewertung jeder einzelnen Studie, die nach Durchsicht der zugehörigen Volltextpublikationen als relevant betrachtet wurde, vollzog sich in drei Schritten:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und ggf. zwischen unterschiedlichen Informationsquellen zu ein und derselben Studie

#### **4.3.1. Datenextraktion**

Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich inhaltlicher und biometrischer Details von zwei unabhängigen Bewertern nach standardisierten Kriterien ausgewertet (siehe Abschnitt 4.3). Randomisierte und nicht randomisierte Studien wurden nach unterschiedlichen Gesichtspunkten extrahiert, dokumentiert und bewertet. Ein Bewerter führte die Datenextraktion unter Verwendung des passenden Extraktionsbogens durch. Der zweite überprüfte das Extrakt. Im Falle einer abweichenden Einschätzung musste unter den Bewertern Einigung erzielt werden.

Zusammenfassend wurde die biometrische Qualität der Studien in vier Kategorien eingeteilt:

- (1) Keine erkennbaren Mängel
- (2) Leichte Mängel (Es kann davon ausgegangen werden, dass deren Behebung die Ergebnisse und insbesondere die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde).
- (3) Grobe Mängel (Es kann davon ausgegangen werden, dass deren Behebung die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage stellen könnte.)
- (4) Unklar (wegen fehlender Angaben keine Bewertung möglich)

#### **4.3.2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Ein vollständig verblindetes Studiendesign schien bei den hier zu Grunde liegenden Fragestellungen undurchführbar. Umso mehr stellte eine verblindete Erhebung zumindest der Zielgrößen ein wesentliches Qualitätskriterium der Studien dar. Weiter sollte gewährleistet sein, dass in den Studien die Vergleichsbehandlung in qualitativ hochwertiger Weise durchgeführt worden war. Die Vergleichbarkeit aller Zusatzbehandlungen über die Prüf- und Vergleichsintervention hinaus hatte ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Studienbewertung. Für Zielgrößen, die das Ansprechen der Therapie bzw. eine Rezidiventwicklung aufzeigen sollen (z. B. PSA-rezidivfreies-Überleben), wurde eine ausreichend lange Nachbeobachtungsdauer gefordert, die dem langsamen Verlauf der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Zahl von Ereignissen Rechnung tragen sollte.

#### **4.3.2.1. Randomisierte kontrollierte Studien**

In der Bewertung der biometrischen Qualität von randomisierten Studien sollten folgenden Gesichtspunkten eine besondere Bedeutung beigemessen werden:

- Beschreibung des Randomisierungsprozesses und der verdeckten Gruppenzuteilung (Concealment)
- Verblindung der Befunderheber
- Vollständige Beschreibung des Patientenflusses
- Anwendung des Intention-to-treat-Prinzips

#### **4.3.2.2. Nicht randomisierte Studien**

In der systematischen Recherche wurden keine randomisierten Studien gefunden, die den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien und den biometrischen Erfordernissen (siehe Abschnitt 4.3.2.1) entsprochen hätten. Folglich stützt sich die vorliegende Nutzenbewertung auf nicht randomisierte Studien, deren Bewertung der biometrischen Qualität an dieser Stelle ausführlich dargelegt wird.

Im Unterschied zu randomisierten Studien muss in nicht randomisierten Studien in den zu vergleichenden Therapiegruppen mit einer nennenswert unterschiedlichen Verteilung von Störgrößen (Confounder) gerechnet werden. Das kann zu Verzerrungen (Bias) der Effektschätzer für bestimmte Zielgrößen führen. Die in diese Nutzenbewertung einfließenden nicht randomisierten Studien sollten zumindest ansatzweise eine Kontrolle der wesentlichen Störgrößen erkennen lassen. (Gegenüber dem Berichtsplan präzisierete Einschlusskriterien sind in Abschnitt 0 beschrieben.)

Die Bewertung der biometrischen Qualität der nicht randomisierten Studien legte besonderes Gewicht auf die unten gelisteten Aspekte:

- Ausmaß der Störgrößenkontrolle
- Gefahr der Selektion der Studienpopulation durch unvollständigen oder nicht konsekutiven Patienteneinschluss oder unvollständige Nachbeobachtung
- Überprüfung der Modellvoraussetzungen für das jeweils angewandte statistische Verfahren
- Anpassung des Signifikanzniveaus an multiple Hypothesentests
- Mögliche Verzerrung der Effektschätzer durch eine je nach Intervention unterschiedlich definierte Endpunkterhebung

#### **Störgrößenkontrolle**

Noch vor der Bewertung der einzelnen Studien wurden für verschiedene Endpunkte die Merkmale festgelegt, die als mögliche Störgrößen wirken könnten und für die eine adjustierte Analyse durchgeführt werden sollte (siehe Tabelle 1). Bezüglich der Störgrößenkontrolle

erfolgte eine Einteilung in drei Kategorien. Es wurde „vollständige Störgrößenkontrolle“ als kein Mangel, „teilweise Störgrößenkontrolle“ als leichter und „keine Störgrößenkontrolle“ als grober Mangel bewertet:

- (1) Vollständige Kontrolle der wesentlichen Störgrößen lag vor, wenn alle zu Studienbeginn erhoben, auf ihren Einfluss hin getestet und gegebenenfalls adjustiert wurden.
- (2) Teilweise Störgrößenkontrolle lag vor, wenn nur ein Teil der bedeutsamen Störgrößen vor Interventionsbeginn erhoben oder nur ein Teil in der Ergebnisanalyse daraufhin getestet wurde, inwieweit sie signifikant mit dem Ergebnis assoziiert waren (bzw. eine Veränderung des Effektschätzers bewirkten), oder wenn nur für einen Teil der identifizierten Störgrößen adjustiert wurde. Für potenzielle Störgrößen, die nicht ungleich verteilt waren, musste nicht adjustiert werden.
- (3) Keine Störgrößenkontrolle lag vor, wenn der Vergleich zwischen den Therapiegruppen zu Beginn der Studie bezüglich potenzieller Störgrößen klinisch relevante Unterschiede zeigte, aber nicht versucht wurde, diesen Unterschieden in der Ergebnisanalyse Rechnung zu tragen. Hier entschied die klinische Bedeutung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen und nicht, ob dieser statistisch signifikant war.

Als mögliche Formen der Adjustierung wurden beispielsweise nach Störgrößen stratifizierte Analysen oder multifaktorielle Modelle gewertet. Ungeachtet der oben gegebenen Definition keines oder eines leichten Mangels, kann es bei nicht randomisierten Studien im ungünstigsten Fall, selbst bei vollständig adjustierten Effektschätzern, zu einer substantiellen Verzerrung des Ergebnisses kommen, wenn beispielsweise unbekannte Störgrößen die Effektschätzer beeinflussen.

Tabelle 1: Erforderliche Störgrößenkontrolle nach Zielkriterien

	Zielgröße				
	Allgemeines Überleben	Krankheitsspezifisches Überleben	PSA-rezidivfreies Überleben	Lebensqualität	Unerwünschte Effekte
Alter	ja	ja	ja	ja	ja
Prostatagröße	ja	ja	ja	ja	ja
Begleiterkrankung	ja	ja	ja	ja	ja
TNM	ja	ja	ja	ja	nein
iPSA	ja	ja	ja	ja	nein
Gleason-Score	ja	ja	ja	ja	nein
Lebensqualität vor Beginn der Behandlung	nein	nein	nein	ja	nein

### **Studienteilnahme, Nachbeobachtung**

Für Zielgrößen ohne Überlebenszeitanalysen (z. B. Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen) wurden Studien, deren Anteil an ausgewerteten Studienteilnehmern unter 70 Prozent lag, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Ergebnisteil 5.1.7 werden diese Studien unter der Überschrift „Kurzbeschreibung der potenziell relevanten Studien, die wegen inakzeptabler Mängel von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden“ erwähnt und kurz beschrieben. Sollte erst im Verlauf der Nachbeobachtung der Anteil der ausgewerteten Studienpopulation unter 70 Prozent fallen, wurden die Ergebnisse der betroffenen Messzeitpunkte nicht mehr berücksichtigt. Typische Gründe für diesen inakzeptablen Datenverlust waren geringe Rücklaufquoten von Fragebögen (Response-Rate), Studienabbrecher (Drop-outs) oder fehlende Nachbeobachtungsdaten (Lost-to-follow-up).

Für Zielgrößen mit Überlebenszeitanalysen (z. B. PSA-rezidivfreies-Überleben) wurde die fehlende Begründung eines hohen Anteils an Zensierungen dann als „leichter Mangel“ bewertet, wenn z. B. in Kaplan-Meier-Kurven Angaben zur Population unter Risiko vorhanden waren. Fehlten Letztere, wurde dies als „grober Mangel“ angesehen.

Sofern in der Publikation für die Schätzwerte zu bestimmten Nachbeobachtungszeiten keine Präzisionsangabe beschrieben war, wurden diese Ergebnisse um selbst berechnete approximative 95%-Konfidenzintervalle ergänzt. Diese basierten auf den Standardfehlern für geschätzte Überlebenszeiten nach Peto et al. [27]. Die Berechnung stützte sich auf die Angaben in Kaplan-Meier-Kurven zum geschätzten Anteil derer, die bis zum fraglichen Zeitpunkt ( $t$ ) kein Ereignis hatten ( $S(t)$ ), und die Angaben zu den verbliebenen Personen unter Risiko ( $N$ ). Der Standardfehler (SE) wurde dann folgendermaßen geschätzt:

$$SE[S(t)] = S(t) \times \sqrt{\frac{1 - S(t)}{N}}$$

Die Konfidenzgrenzen wurden nach der Formel  $S(t) \pm 1,96 \times SE[S(t)]$  berechnet. Sollte die Berechnung Werte  $<0$  oder  $>1$  zur Folge haben, wurden diese entsprechend als 0 oder 1 berichtet. Signifikanztests, die sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen, wie beispielsweise der Log-Rank-Test, wurden in den Ergebnisteabellen dieses Berichts auch den Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit gegenübergestellt, die sich auf einen kürzeren Zeitraum bezogen. Globale Signifikanztests, die sich auf mehr als zwei Vergleichsgruppen bezogen, wurden nicht dargestellt.

### **Bias durch Rezidivdefinition**

Bei Überlebenszeitanalysen können die längere Zeitspanne bis zum Erreichen des Nadirs, die höhere Anzahl benötigter Messungen, die vollständig vorliegen müssen, um die Bedingungen für ein Rezidivereignis zu erfüllen und die Anwendung eines individuellen Schwellenkonzepts versus die Anwendung eines starren Schwellenkonzepts eine Verzerrung bewirken. Tendenziell begünstigen diese unterschiedlichen Vorgehensweisen die strahlentherapeuti-

schen Verfahren im Vergleich zur Prostatektomie. Die Anwendung unterschiedlicher Schwellenkonzepte innerhalb einer Studie sollte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht per se als Mangel klassifiziert werden, da sie versuchen, den unterschiedlichen physiologischen Vorgängen bei der Strahlentherapie bzw. bei der radikalen Prostatektomie Rechnung zu tragen. Bei der Ergebnisbewertung muss jedoch die damit verbundene Problematik jeweils im Zusammenhang mit dem konkreten Ergebnis diskutiert werden.

Die Wahl des Zeitpunkts, ab dem die Zeitnahme bis zum Eintreten des untersuchten Ereignisses bzw. bis zur Erhebung des Endpunktes begonnen wurde, wurde in den Studien nicht einheitlich festgelegt oder teilweise ungenau berichtet. Wenn das Datum des Therapiebeginns anstatt der Diagnosestellung als Ausgangspunkt gewählt wird, führt das in den Behandlungsgruppen zu unterschiedlich langen Vorlaufphasen, die nicht in die Zeitnahme einbezogen sind. Beispielsweise vergingen in einer Studie von Eton und Kollegen aus dem Jahr 2001 ab dem Zeitpunkt der Diagnose im Schnitt 130 Tage, bis die Patienten operiert worden waren, wohingegen die Zeitspanne bis zur Durchführung einer Brachytherapie im Schnitt 267 Tage und für die perkutane Strahlentherapie 209 Tage zählte [28]. Insbesondere wenn Todesfälle und Drop-outs, die zeitlich in diese Phase fallen, nicht berichtet werden, könnte eine Verzerrung möglich sein.

Bei Umfrageerhebungen wurde eine weitere Variante der Zeitmessung verwendet. Die Messung begann ab dem Zeitpunkt des Therapieendes, was zwischen Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie einen Unterschied von ca. zwei Monaten bedeutet. Für die Brachytherapie ist dieser Punkt nicht präzise festzulegen, denn die Strahlungsintensität und die damit verbundenen Therapieeffekte nehmen entsprechend der Halbwertszeit des Isotops erst im Verlauf mehrerer Monate bis zu einem Jahr nach der Implantation der Seeds kontinuierlich ab.

### **Modellvoraussetzungen und multiples Testen**

Das Fehlen der Beschreibung von Modellvoraussetzungen oder von Voraussetzungen für die eingesetzten statistischen Verfahren wurde nur dann als „grober Mangel“ bewertet, wenn sich Hinweise ergaben, dass die Voraussetzungen nicht erfüllt sein könnten. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde multiples Testen im Kontext der Ergebnisse berichtet und als „leichter Mangel“ bewertet, sofern nicht adäquat adjustiert wurde.

### **4.3.3. Konsistenz der Informationen**

Nach Fertigstellung der Datenextraktion fand ein Abgleich mit den Informationen statt, welche auf Grund der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebenen Maßnahmen zur Verfügung standen. Bei auftretenden Diskrepanzen, die auf die Ergebnisse und möglicherweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde ein Vermerk an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil eingefügt.

#### **4.4. Informationssynthese und -analyse**

##### **4.4.1. Charakterisierung der Studien**

Für den gesamten Studienpool werden im Ergebnisteil zusammenfassend die relevanten Aspekte des Studiendesigns und der Studienqualität sowie eine Kurzbeschreibung jeder einzelnen Studie angegeben.

##### **4.4.2. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien werden zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet und in Tabellenform dargestellt. Bei fehlender Nachvollziehbarkeit bzw. Unvollständigkeit der angegebenen Daten wurden die Autoren angeschrieben und um ergänzende Informationen gebeten (siehe Abschnitt 5.1.5). Bei teilweise fehlenden Daten zu Prozentangaben oder Fallzahlen wurden diese unter Umständen selbst berechnet und mit einem Hinweis versehen.

##### **4.4.3. Meta-Analyse**

Für den Fall, die Studienlage hätte es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lassen, war eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse vorgesehen. Diese wurde in Kenntnis der Studien als nicht sinnvoll erachtet.

##### **4.4.4. Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3.2),
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten.

Für die beiden letztgenannten Punkte entfielen Sensitivitätsbetrachtungen, da in den Studien keine unterschiedlichen Auswertungsstrategien (Per-Protokoll versus ITT) berichtet wurden bzw. keine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse erfolgte.

##### **4.4.5. Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen waren für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Schweregrad der Erkrankung (z. B. ermittelt durch die Stadieneinteilung, den Malignitätsgrad und den PSA-Wert bei Studienbeginn)
- Alter

- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert  $>50\%$  [29]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

Die Studienlage ließ solche Subgruppenanalysen allerdings nicht zu.

## **4.5. Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

### **4.5.1. Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

Abweichungen vom Berichtsplan kamen nicht vor, doch wurde bei fortschreitender Auswertung des Studienpools, die Formulierungen der Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan betreffend, zweierlei erkennbar: Zum einen mussten die allgemein gehaltenen Formulierungen in neun Punkten präzisiert werden, zum anderen stellte sich heraus, dass keine der recherchierten Studien den vorab festgelegten Kriterien genügen würde. In den Punkten (1) bis (5) der unten beschriebenen Präzisierungen wurden folglich Mindestanforderungen festgelegt, die, wenn sie denn erfüllt waren, die Aussagekraft der Nutzenbewertung nicht wesentlich zu gefährden schienen.

- (1) Studien mit Ergebnissen zum PSA-rezidivfreien-Überleben wurden lediglich eingeschlossen, wenn die Nachbeobachtungszeit einen durchschnittlichen oder medianen Zeitraum von mindestens drei Jahren in mindestens einer Behandlungsgruppe umfasste.
- (2) Eine „adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen“ wurde dann als gegeben akzeptiert, wenn ein Bemühen, die wichtigsten Störgrößen im Rahmen der Planung und/oder in der Auswertung zu berücksichtigen, erkennbar war. Als wichtige Störgrößen wurden eingestuft: Alter, Komorbidität, PSA-Ausgangswert, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score, Prostatagröße, Lebensqualität vor Beginn der Behandlung. Die Tabelle 1 gibt Aufschluss über die Zuordnung der jeweils erforderlichen Störgrößenkontrolle zu den unterschiedlichen Zielkriterien.
- (3) Als „zeitlich parallel“ wurden die Beobachtungszeiträume der verglichenen Interventionsgruppen dann eingestuft, wenn diese um mindestens 50 Prozent überlappten.
- (4) Studien, deren Population aus einem Mix von Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom bestand, wurden dann ausgeschlossen, wenn keine getrennte Auswertung für diese beiden Subgruppen berichtet wurde und der Anteil des Kollektivs mit einer lokal begrenzten Erkrankung unter 80 Prozent der Studienteilnehmer lag.
- (5) Für Zielgrößen ohne Überlebenszeitanalysen (z. B. Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen) wurden Studien, deren Anteil ausgewerteter Studienteilnehmer (Response-Rate) unter 70 Prozent lag, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sollte erst im Verlauf der Nachbeobachtung der Anteil der ausgewerteten Studienteilnehmer unter 70 Prozent fallen, wurden lediglich die betroffenen Messzeitpunkte nicht mehr berücksichtigt.

- (6) Studien, deren Patientenrekrutierung noch nicht beendet war, wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
- (7) Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) wurde nicht in die Bewertung einbezogen. Es handelt sich bei dieser Variante um keine Form der „permanenten“ Brachytherapie, die Gegenstand der Beauftragung durch den G-BA war.
- (8) Die Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte wurde um Dokumente ergänzt, die über die Internetseiten bekannter HTA-Organisationen identifiziert werden konnten.
- (9) Die patientenrelevanten Zielgrößen wurden um die Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich der Enddarmfunktion ergänzt.

#### **4.5.2. Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

Die eingereichten Stellungnahmen zum Vorbericht und deren Diskussion im Rahmen der mündlichen Erörterung vom 08.11.2006 führten zu einer Überprüfung gängiger Studienregister (national und international) hinsichtlich laufender relevanter Studien.

Im Sinne einer präziseren Beschreibung der Zielvariablen wurden die Formulierungen der Zielgrößen so umformuliert, dass keine Effektrichtung vorweggenommen wird. Die Zielgrößen selbst bleiben inhaltlich unberührt, sodass diese Änderung keine weitere Bedeutung für den Abschlussbericht hat.

## **5. ERGEBNISSE**

Im Folgenden werden zunächst die Resultate der Informationsbeschaffung und die sich anschließende stufenweise Auswahl der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beschrieben. Es werden alle Studien erwähnt, die zunächst als potenziell relevant erachtet wurden, dann aber in einem zweiten Schritt wegen inakzeptabler biometrischer Mängel oder aus anderen Gründen von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden mussten. Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Kurzdarstellung der Studien, auf die sich die Nutzenbewertung stützt.

### **5.1. Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1. Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 2 zeigt den Prozess der Informationsbeschaffung. Die Recherche in sieben elektronischen Literaturdatenbanken ergab 3.257 Treffer. Hinzu kamen 82 Referenzen aus Stellungnahmen, die der Gemeinsame Bundesausschuss als Bestandteil der Auftragsvergabe bereitstellte.

In mehreren Auswahlritten wurde das „Rohergebnis“ der Literatursuche verfeinert. Zunächst mussten aus 3.339 Zitaten 1.071 Duplikate anhand von identischen bibliographischen Angaben aussortiert werden, sodass für das so genannte „1. Screening“ 2.268 Referenzen bereitstanden. In diesem Schritt wurden ausschließlich anhand von Titel und Zusammenfassung, soweit Letztere vorlag, 1.954 Zitate als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen. Aus den noch im Pool verbliebenen 314 potenziell relevanten Referenzen wurden nach Durchsicht der Volltextpublikationen im „2. Screening“ insgesamt 29 Publikationen herausgearbeitet, die den Ein- und Ausschlusskriterien zu genügen schienen. Aus der Nachfrage bei Herstellern kam zu diesen eine weitere Publikation hinzu. Zwei weitere Publikationen wurden mit den Stellungnahmen zum Vorbericht eingereicht. Mit voranschreitender Detailauswertung jedes einzelnen Volltextes (Extraktion) kristallisierten sich letztlich 15 Veröffentlichungen heraus, die der Nutzenbewertung als Informationsbasis dienen. Diese 15 Veröffentlichungen bilden elf verschiedene Studien ab.

Für alle 311 Referenzen (aus Primär-, Nachrecherche und Handsuche), die anhand der Volltextpublikation als „nicht relevant“ aussortiert wurden, sind die Ausschlussgründe im Anhang B aufgelistet.

Mit Voranschreiten des Projekts wurde geplantermaßen ein halbes Jahr nach der Primärrecherche die themenbezogene Literatur überprüft. Mit Datum vom 18. und 21.06.2006 wurde in zwei Schritten analog der Primärrecherche, mit identischer Strategie und in den gleichen elektronischen Datenbanken, eine Nachrecherche durchgeführt. Die 317 Treffer enthielten 46 Duplikate, abzüglich deren 271 Referenzen auf Relevanz überprüft werden mussten. Bei 16 Referenzen konnte die Bedeutung der Publikation nur anhand des Volltextes beurteilt

werden, mit dem Ergebnis, dass letztlich keine Publikation Einschluss in die Nutzenbewertung fand (siehe Abbildung 2). Zur Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Abschnitt 5.1.7.

### **5.1.2. Anfragen an Hersteller**

Die Nachfrage nach publizierten und nicht publizierten Studien beim Bundesverband Medizintechnologie e. V. und bei sechs Herstellern (siehe 4.2.2.) wurde, bereinigt um Duplikate, mit 47 Hinweisen auf Publikationen beantwortet. Von diesen waren alle bis auf drei von der systematischen Recherche bereits erfasst worden. Von Letzteren wurde je eine Studie als „potenziell relevant“, „in Durchführung befindlich“ und als „nicht relevant“ erkannt. Vier der Referenzen, die von den Herstellern bereitgestellt wurden, finden sich letztlich in der Nutzenbewertung wieder, waren aber durch die Primärrecherche bereits identifiziert worden.

### **5.1.3. Manuelle Suche in Kongressberichten sowie in öffentlich zugänglichen Studienregistern**

Am 30.11.2006 wurden öffentlich zugängliche Studienregister (national und international) hinsichtlich laufender Studien überprüft (siehe Anhang E). In keinem der in Anhang E angeführten Register fanden sich Hinweise auf relevante laufende Studien zum Vergleich der Brachytherapie mit einem Standardverfahren oder mit kontrolliertem Zuwarten.

### **5.1.4. Systematische Übersichten**

Zusätzlich zu den aus der Primärrecherche herausgefilterten systematischen Übersichten wurden die Websites von 48 Organisationen durchsucht, die entweder selbst Übersichten erstellen oder auf solche verweisen (siehe Anhang C). 15 relevante Dokumente aus acht Ländern wurden hinsichtlich unentdeckter Referenzen abgeglichen (siehe Anhang D). Die Übersichtsarbeiten aus Deutschland, England, Norwegen, Frankreich, Schweden, Kanada, Australien und Spanien schlossen zusammen 474 Studien in ihre Analysen ein, von denen 35 von der eigenen Recherche nicht erfasst wurden. Keine der letztgenannten Publikationen wurde nach einer genauen Überprüfung anhand von Titel, Zusammenfassung und gegebenenfalls im Volltext als relevant eingestuft.

### **5.1.5. Anfragen an Autoren**

In vier Fällen wurden die Autoren angefragt und gebeten, unklare Details zu ihren Studien mitzuteilen (H. Borchers, K. Wallner, A. Livartowski, J. Tward, siehe Anhang F).

### **5.1.6. Informationen aus der Anhörung**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden zwei Publikationen zu Studien benannt (Tward 2006, Buron 2006), die nach dem Datum der Nachrecherche publiziert wurden und die zunächst den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprachen.

Die Studie Tward 2006 zeigte Mängel in einem Ausmaß, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar waren und diese Ergebnisse folglich nicht in die Nutzenbewertung einfließen (detaillierte Begründung siehe Abschnitt 5.1.7). Das Manuskript von Catherine Buron zu einer geplanten Veröffentlichung wurde als zusätzliche Publikation der Studie Livartowski 2003 zugeordnet, die wegen inakzeptabler Mängel letztlich auch nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde.

Ansonsten wurden keine weiteren Studien genannt, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprochen hätten, so wie diese im zu Grunde liegenden Berichtsplan festgelegt worden waren.

### **5.1.7. Resultierender Studienpool**

In verschiedenen Auswertungsschritten wurden aus dem Rohergebnis, bestehend aus 4.203 Treffern der systematischen elektronischen Primär- und Nachrecherche und der Handsuche, 21 vollständig abgeschlossene Studien herausgefiltert, über die in 32 Publikationen berichtet wurde. Diese schienen den Anforderungen einer Nutzenbewertung zu genügen und wurden zunächst als relevant eingeordnet (siehe Abbildung 2, Tabelle 2, Tabelle 3). Jeweils der Erstautor in Verbindung mit dem Jahr der Publikation dient im weiteren Verlauf des Berichts als Bezeichnung der Studie. Im Falle von Mehrfachpublikationen wird in der Regel der Autorenname der jüngsten Veröffentlichung als Studienkürzel verwendet. Zu zwei Studien, die letztlich in die Nutzenbewertung einfließen, fand sich jeweils eine weitere Publikation, in der nur über einen Teil der Studienteilnehmer berichtet wurde. In diesem Falle wurden ausschließlich die Ergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt, die auf dem gesamten Patientenkollektiv basierten (Bradley 2004, Kupelian 2004, Krupski 2000, Potters 2004).

Alle Studien waren nicht randomisierte Beobachtungsstudien. Bei diesen ergaben sich aus den Publikationen keine Hinweise, dass die Behandlungsgruppen grob unterschiedlichen Zeiträumen entstammten. Die präzise Detailauswertung zeigte bei neun der 21 Studien so schwerwiegende Mängel der Studienqualität, dass diese von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden (Downs 2003, Eton 2001, Litwin 2004, Livartowski 2003, Miller 2005, Potters 2003, Reis 2004, Soderdahl 2005, Tward 2006, Wallner 2000).

## **Kurzbeschreibung der potenziell relevanten Studien, die wegen inakzeptabler Mängel von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden**

### **Downs 2003**

Diese Studie rekrutierte ihre 419 Patienten aus dem amerikanischen CaPSURE-Register (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor) mit dem Ziel, den Einfluss der Brachytherapie auf die Lebensqualität in seinem zeitlichen Verlauf zu messen. Als Vergleichsbehandlung diente die Prostatektomie. Die Fallzahl in den beiden Interventionsgruppen war mit 92 Brachytherapiepatienten und 327 Prostatektomiepatienten auffallend unterschiedlich. Der Patientenfluss bleibt über weite Teile unklar. Die Berichtsqualität der vorliegenden Publikation leidet zusätzlich unter widersprüchlichen Angaben zwischen Text und Tabellen. Laut Zusammenfassung wurden 92 Brachytherapiepatienten und 327 Prostatektomiepatienten in die Studie eingeschlossen, in der Ergebnistabelle wird aber von 101 Fragebogen aus der Brachytherapie-Gruppe und 332 Fragebogen aus der Prostatektomie-Gruppe berichtet, ohne weitere Erklärung. Die angegebenen Prozentangaben im Ergebnisteil beziehen sich wiederum auf die Patientenzahlen der Zusammenfassung.

Die erkennbaren Unterschiede in den Ausgangswerten einiger wesentlicher Patientenmerkmale wie Alter, Gleason-Score und einigen Lebensqualitätsdomänen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Eine adäquate Störgrößenkontrolle im Sinne des Berichtsplans war damit nicht gegeben, was zum Ausschluss der Ergebnisse von der Nutzenbewertung führte.

### **Eton 2001**

In dieser prospektiven Studie aus den USA wurde die Lebensqualität in der frühen Phase, ca. 7 Wochen nach einer Behandlung mit Brachytherapie, perkutaner Strahlentherapie oder radikaler Prostatektomie untersucht. Die Teilnehmer dieser Studie wurden aus einer anderen laufenden Studie vor deren Zeitpunkt der Randomisierung rekrutiert. Von den 574 angeschriebenen Studienteilnehmern antworteten lediglich 372 (64,8 %), von denen 256 (44,6 %) den Einschlusskriterien genügten und ausgewertet wurden. Die Ausgangswerte potenzieller Störgrößen wurden für alle Patienten gemittelt und nicht für die einzelnen Therapiegruppen getrennt berichtet. Im Text wird erwähnt, dass sich das klinische Krankheitsstadium und der Malignitätsgrad in den Therapiegruppen statistisch signifikant unterschieden, dennoch wurde die Auswertung für diese Dysbalancen nicht erkennbar adjustiert.

Für den Ausschluss entscheidend war der hohe Datenverlust zu Beginn der Studie, mit einer Rücklaufquote von 64,8 % (siehe Abschnitt 4.3.2.2).

### **Litwin 2004**

Die prospektiv angelegte Kohortenstudie rekrutierte ihre 1.584 Patienten über das CaPSURE-Register (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor), welches aus 35 urologischen Praxen gespeist wird. Ziel der Studie war es, den therapieabhängigen Einfluss von Enddarmfunktionsstörungen und den damit verbundenen Sorgen auf die Lebensqua-

lität der Patienten zu messen. Verglichen wurde die Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und der Prostatektomie über einen Zeitraum von zwei Jahren. Aus der Ergebnispräsentation konnte entnommen werden, dass zum Zeitpunkt unmittelbar nach Behandlungsbeginn nur 808 Patienten (51,0 %) und für den Zeitraum 1. Quartal nach Behandlungsbeginn nur 836 Patienten (52,8 %) in die Auswertung eingeschlossen wurden. Deren Anteil sank für den Zeitraum 21–24 Monate nach Behandlungsbeginn auf 17,7 Prozent. Auch wird berichtet, dass der Anteil vollständiger Fragebogen zwischen den Therapiegruppen stark variierte. Obwohl zwei Befragungsinstrumente zum Einsatz kamen, wurden nur die Ergebnisse von einem berichtet (UCLA-PCI). Eine Begründung für die fehlenden Ergebnisse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Instrument SF-36), den geringen Patienteneinschluss und die hohe Drop-out-Quote wurde nicht gegeben. Ebenso wenig wurde eine Aufschlüsselung der Drop-outs nach Interventionsgruppen beschrieben.

Auch in dieser Untersuchung erreicht der Umfang fehlender Daten mit ca. 50 Prozent zu Beginn der Studie ein Ausmaß, das die geforderte Schwelle von mindestens 70 Prozent ausgewerteter Daten deutlich unterschreitet.

### **Livartowski 2003**

Diese multizentrisch angelegte prospektive Kohortenstudie aus Frankreich vergleicht die Veränderung der Lebensqualität von 568 Patienten nach Brachytherapie, radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie. Die vorliegende Auswertung berichtete die Ergebnisse während der ersten sechs von geplanten 24 Monaten. Die Therapieentscheidung traf der Patient selbst nach ärztlicher Beratung. Die genaue Erhebung der Zielkriterien wird durch einen sehr geringen Rücklauf der Fragebogen beeinträchtigt (59 % zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapieende). Erschwerend kommt hinzu, dass die Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen erhebliche Unterschiede aufweisen (bis zu einem Faktor von 1,6). Bei dem hier ausschließlich interessierenden Vergleich der Therapiegruppen untereinander wurden wichtige Störgrößen nicht berücksichtigt (Alter, Tumorstadium, Prostatagröße, Begleiterkrankungen), obwohl sich diese zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen unterschieden. Durch die Erhebung der Zielkriterien zu einem vorgegebenen Zeitpunkt „nach Ende der jeweiligen Therapie“ bleibt die unterschiedliche Dauer der Therapien selbst unberücksichtigt und führt so je nach Behandlungsgruppe zu unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen.

In Summe führt die geringe, in den Behandlungsgruppen höchst ungleich verteilte Rücklaufquote, in Verbindung mit ungleich verteilten Störgrößen, die in der gegenüberstellenden Auswertung unberücksichtigt blieben, zu einem Ausmaß an Unwägbarkeiten, dass einer Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung entgegenstand.

Im Rahmen der Erörterung wurden bisher unveröffentlichte Daten zu den Ergebnissen nach zwei Jahren vorgelegt. Diese lassen nicht erkennen, dass sich die oben beschriebene Datenrücklaufproblematik zum späteren Zeitpunkt nach zwei Jahren verbessert hätte. In der Aus-

wertung nach zwei Jahren wurden darüber hinaus die Ergebnisse aus der perkutanen Strahlentherapiegruppe nicht mehr erwähnt.

### **Miller 2005**

In zwei Publikationen werden die Ergebnisse dieser bizentrisch angelegten Studie aus den USA zur Lebensqualität nach Brachytherapie, radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie berichtet [30,31].

In der ersten Publikation von Wei und Mitarbeitern wurden retrospektiv 1.213 Patienten identifiziert, die innerhalb von vier Jahren konsekutiv mit einer der untersuchten Therapieoptionen behandelt worden waren. In die Ergebnisanalyse flossen jedoch nur die Daten von 902 Männern ein, entsprechend 75 Prozent der Studienpopulation (ohne die für den Zwischengruppenvergleich nicht interessierende prostatagesunde Kontrollgruppe). Diese mit Datenverlust behaftete Studienpopulation wurde in der Publikation von Miller 2005 vier Jahre später einer erneuten prospektiven Erhebung der Lebensqualität unterzogen. Für die erneute Auswertung standen noch 852 Patienten (70 %) zur Verfügung, von denen wegen unvollständiger Daten weitere 143 Teilnehmer von der Ergebnisanalyse ausgeschlossen wurden. Letztlich basieren die Ergebnisse der 2. Auswertung auf 597 von 1.213 Patienten (49 %).

Die geringe Responserate von <70 Prozent allein führte nur zum Ausschluss der Ergebnisse aus der 2. Publikation. Ausschlaggebend für den Ausschluss der gesamten Studie war der mit 44 Prozent zu hohe Anteil einer zusätzlich durchgeführten perkutanen Strahlenbehandlung in der Gruppe der brachytherapierten Patienten. Es handelte sich dabei nicht um eine Folgebehandlung, die beispielsweise durch den Erkrankungsverlauf erforderlich geworden war, sondern um eine von Beginn an geplante Kombinationstherapie, die keine Schlüsse auf den alleinigen Behandlungseffekt der Brachytherapie zulässt. Die Ergebnisse der alleinig brachytherapierten Patienten wurden nicht getrennt berichtet.

### **Potters 2003**

Diese Studie wurde in den USA durchgeführt und verglich Varianten der Brachytherapie mit unterschiedlichen Isotopen ( $I^{125}$  und  $Pd^{103}$ ) hinsichtlich Wirksamkeit gegen PSA-Rezidive und unerwünschter Effekte. Gemessen wurde die verstrichene Zeit ab Therapiebeginn bis zum Unterschreiten einer fixen PSA-Schwelle von  $\leq 1,0$  ng/ml und die Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Rezidivs im Sinne der Studiendefinition eines solchen. Das Unterschreiten einer PSA-Schwelle als Endpunkt zu erheben, ist ungewöhnlich für Überlebenszeitanalysen mit dem Biomarker PSA und stellt hier keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Noch mehr Fragen wirft die Art und Weise der Patientenzuteilung zu den Isotopen-Gruppen auf. Die Gruppenzuteilung erfolgte anhand des Prostatavolumens, welches im Hinblick auf die untersuchten Zielgrößen möglicherweise Einfluss nimmt (Prostatavolumen  $>45$  ml  $I^{125}$ , sonst  $Pd^{103}$ ). Als logische Folge lässt sich die Fragestellung durch dieses Design letztlich nicht beantworten: Jede der beiden denkbaren Ergebniskonstellationen (Effekt gleich welcher Richtung und kein Effekt) wäre gleichzeitig durch die Wahl des Isotops oder durch die Größe der Prostata er-



nau abgelesen werden können. Zwar finden sich im Text vereinzelt Angaben von p-Werten zu Gruppenunterschieden, es fehlt aber deren zeitlicher Bezug.

Die Studie wurde wegen des inakzeptabel hohen Datenverlusts aus der Nutzenbewertung genommen.

### **Tward 2006**

Diese retrospektive Auswertung der amerikanischen SEER-Registerdaten (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) untersuchte die krankheitsspezifische und Gesamtmortalität von Patienten, die mit Brachytherapie, Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie in den Jahren 1988 bis 2002 behandelt worden waren, und von Patienten ohne Therapie („no definitive therapy“). In der Publikation von Tward 2006 werden die Daten zur perkutanen Strahlentherapie allerdings nicht berichtet. Bei der Ergebnisanalyse wurden neben Alter, ethnischer Gruppe, Tumorstadium, Malignitätsgrad und Jahr der Diagnosestellung auch konkurrierende Todesursachen berücksichtigt.

Dennoch zeigte die Publikation widersprüchliche Angaben und ließ einige wichtige Fragen unbeantwortet: Während in Tabelle 1 der Publikation von 355 Todesfällen in der Gruppe der Brachytherapie berichtet wird, finden sich in der Tabelle 2 für die gleiche Behandlungsgruppe 709 Todesfälle. Die gleiche Art von Inkonsistenz findet sich auch für die anderen Therapieoptionen, wenn auch mit geringeren Unterschieden.

Die Vergleichsgruppe der Patienten ohne Therapie wurde nicht näher definiert. So bleibt unklar, ob es sich dabei um Patienten handelte, die definitiv keine Behandlung bekommen hatten, oder ob von diesen Patienten nicht bekannt war, ob oder welche Behandlung sie erhalten hatten. Den Angaben aus der Publikation lässt sich somit nicht entnehmen, ob es sich bei dieser Option um ein tatsächlich kontrolliertes Zuwarten handelte.

Weiterhin waren die Patientengruppen hinsichtlich ihrer Basischarakteristika nicht vergleichbar. Es bestanden erhebliche Unterschiede beim Alter, wobei die Patienten der Prostatektomie-Gruppe am jüngsten waren, gefolgt von der Brachytherapiegruppe. In der Brachytherapiegruppe war auch ein Tumorstadium T1c gegenüber den beiden Vergleichsgruppen deutlich überrepräsentiert. Die Patienten ohne Therapie wiesen demgegenüber deutlich häufiger ein gut differenziertes Karzinom auf.

Dass diese Unterschiede den Vergleich zweifelhaft erscheinen lassen, lässt sich durch weitere Angaben aus der Publikation verdeutlichen: Werden aus den Angaben in Tabelle 1 die Anzahl der Todesfälle, die **nicht** auf das Prostatakarzinom zurückzuführen sind, berechnet, so wäre zu erwarten, dass sich diese zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich unterscheiden. Tatsächlich fiel die Anzahl der Todesfälle in der Gruppe der „unbehandelten“ Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren dreimal höher aus als bei den operierten Patienten. Zumindest teilweise wäre diese deutliche Differenz durch eine unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit plausibel zu erklären, welche für die Gruppe der „unbehandelten“ Patienten entsprechend

länger sein müsste. Tatsächlich aber war diese für die „unbehandelten“ mit 3,7 Jahren sogar kürzer als für die Prostatektomie-Patienten mit 4,8 Jahren.

Aus den vorliegenden Studienergebnissen schließen die Autoren eine statistische Gleichwertigkeit der Brachytherapie im Vergleich zur Prostatektomie im Hinblick auf die prostatakarzinspezifische Mortalität, obwohl deren multivariate Analyse für die Brachytherapie, verglichen mit der Prostatektomie, ein relatives Risiko von 1,77 ergab ( $p = 0,054$ ). Abgesehen von dem niedrigen, grenzwertig nicht signifikanten  $p$ -Wert kann eine Risikoerhöhung dieser Größenordnung nicht einfach als Gleichwertigkeit interpretiert werden. Des Weiteren ist die Schlussfolgerung von Gleichwertigkeit (bzw. Nicht-Unterlegenheit) aus der fehlenden statistischen Signifikanz von Gruppenunterschieden methodisch nicht zulässig. Um dies zu schlussfolgern, hätte im Voraus ein Irrelevanzbereich definiert werden müssen, für den anhand eines geeigneten statistischen Verfahrens zu zeigen gewesen wäre, dass er nicht überschritten wurde.

Die Summe der aufgeführten Inkonsistenzen und offenen Fragen verhindert eine verlässliche Interpretation der Ergebnisse, die folglich in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Anfrage an die Autoren zu den hier beschriebenen Unklarheiten blieb bis zum Abschluss dieser Berichterstellung unbeantwortet.

### **Wallner 2000**

Bei der Studie von Wallner 2000 handelt es sich um eine offene, randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich der Brachytherapie, durchgeführt mit Jod<sup>125</sup> versus Palladium<sup>103</sup>. Ziel der Studie ist es, Unterschiede zwischen den verwendeten Isotopen bezüglich der therapiebedingten Morbidität und des PSA-rezidivfreien-Überlebens aufzudecken. Dieser laufenden Studie wurden sechs Publikationen zugeordnet (siehe Tabelle 2). Eine Anfrage zu weiteren Veröffentlichungen bei zwei der Autoren (Wallner, Merrick) blieb bis auf den Hinweis auf eine geplante abschließende Publikation Anfang 2007 unbeantwortet. Insgesamt wurden bis Juni 2002, laut der aktuellen Publikation von Herstein et al. aus dem Jahr 2005 [32], von 600 geplanten Patienten 352 in die Studie aufgenommen. Davon mussten 38 Patienten auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien nachträglich ausgeschlossen werden. Das Ende des Patienteneinschlusses war für Dezember 2004 geplant und wurde vor kurzem erreicht (persönliche Korrespondenz mit K. Wallner, siehe Anhang F).

Die Studie konnte nicht in die Bewertung eingeschlossen werden, da es sich bei den publizierten Ergebnissen um Subgruppenauswertungen aus einer noch laufenden Studie in der Phase des Patienteneinschlusses handelt, die in der Mehrheit der Fälle auf weniger als der Hälfte der geplanten Patienten basieren.

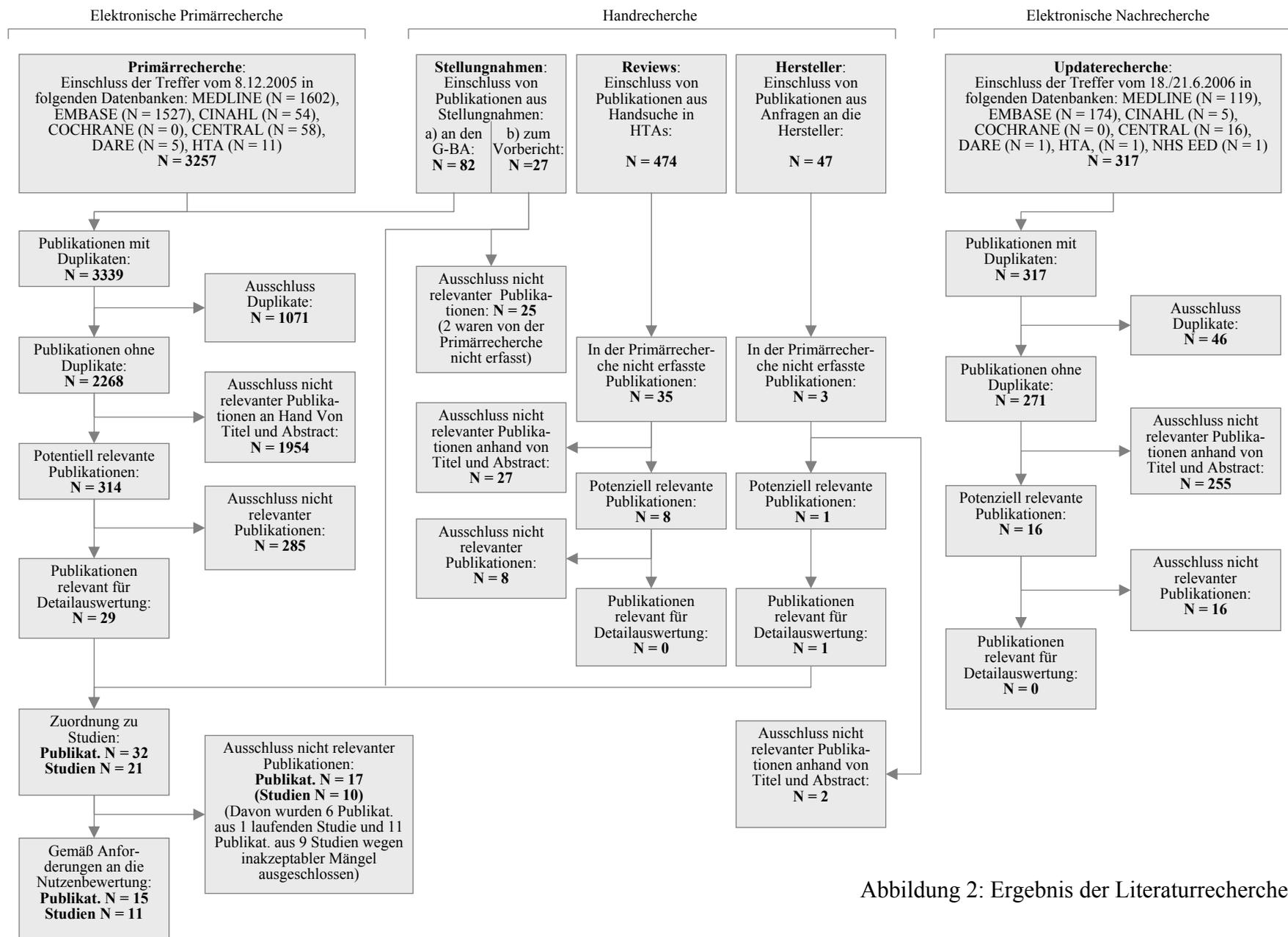


Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche

Tabelle 2: Liste der Studien, die von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, nachdem sie zuvor als potenziell relevant erachtet wurden

Nr	Studie	Zugeordnete Publikationen	Ref.
1	Downs 2003	Downs TM et al. Journal of Urology 2003; 170 (5): 1822–1827	[33]
2	Eton 2001	Eton DT et al. Cancer 2001; 92 (6): 1451–1459	[28]
3	Litwin 2004	Litwin MS et al. Journal of Urology 2004; 172 (2): 515–519	[34]
4	Livartowski 2003	Rapport definitif. Groupe francais sur l' evaluation medica-economique du cancer de la prostate. 2003	[35]
		Buron et al. Results of a french multicenter prospective medico-economic study; in preparation 2006	[36]
5	Miller 2005	Miller DC et al. Journal of Clinical Oncology 2005; 23 (12): 2772–2780	[31]
		Wei JT et al. Journal of Clinical Oncology 2002; 20 (2): 557–566	[30]
6	Potters 2003	Potters L et al. Brachytherapie 2003; 2 (1): 26–31	[37]
7	Reis 2004	Reis F et al. International Urology & Nephrology 2004; 36 (2): 187–190	[38]
8	Soderdahl 2005	Soderdahl DW et al. Journal of Endourology 2005; 19 (3): 318–326	[39]
9	Tward 2006	Tward J et al. Cancer 2006; 107 (10): 2392–2400	[40]
10	Wallner 2000	Wallner K et al. Journal of Brachytherapy International 2000; (16): 151–155	[41]
		Wallner K et al. The Cancer Journal 2002; (8): 67–73	[42]
		Wallner K et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2003; (57): 1297–1303	[43]
		Herstein A et al. The Cancer Journal 2005; (11): 385–389	[32]
		Merrick GS et al. International Journal Cancer 2001; (96): 313–319	[44]
		Merrick GS et al. Brachytherapy 2003; (2): 147–157	[45]

Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien

Nr	Studie	Zugeordnete Publikationen	Ref.
1	Beyer 2000	Beyer DC et al. Radiotherapy & Oncology 2000; 57 (3): 263–267	[46]
		Brachmann DG et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2000; 2 (1): 111–117	[47]
2	Borchers 2004	Borchers H et al. BJU International 2004; 94 (6): 805–811	[48]
3	Bradley 2004	Bradley EB et al. BJU International 2004; 94 (7): 1003–1009	[49]
		Krupski T et al. Urology 2000; 55: 736–742	[50]
4	D'Amico 1998	D'Amico AV et al. Journal of the American Medical Association 1998; 280 (11): 969–974	[51]
5	D'Amico 2003	D'Amico AV et al. Urology 2003; 62 (6): 1063–1067	[52]
6	Davis 2001	Davis JW et al. Journal of Urology 2001; 166 (3): 947–952	[53]
7	Kupelian 2004	Kupelian PA et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2004; 58 (1): 25–33	[54]
		Potters L et al. Radiotherapy & Oncology 2004; 71 (1): 29–33	[55]
8	Lee 2001	Lee WR et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2001; 51 (3): 614–623	[56]
9	Sharkey 2005	Sharkey J et al. Brachytherapy 2005; 4(1): 34–44	[57]
		Sharkey J et al. Current Urology Reports 2002; 3 (3): 250–257	[58]
10	Talcott 2003	Talcott JA et al. Journal of Clinical Oncology 2003; 21 (21): 3979–3986	[59]
11	Zelevsky 1999	Zelevsky MJ et al. Journal of Clinical Oncology 1999; 17 (2): 517–522	[60]

## 5.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die vorliegende Auswahl an Studien ist geprägt von Heterogenität. Wichtige Bereiche der Studiendurchführung wurden in einem Ausmaß unterschiedlich gehandhabt, dass sich die folgende Gegenüberstellung der Ergebnisse zu gleichen Behandlungszielen auf eine tabellarische Darstellung beschränkt. Ein Zusammenführen von Ergebnissen in einer Meta-Analyse erschien grundsätzlich nicht sinnvoll.

In besonderem Maße trifft dies für unterschiedliche Definitionen des Zielkriteriums Rezidivfreies-Überleben zu und, wenn die Zeit bis zum Eintreffen des Ereignisses gemessen wurde, für die unterschiedliche Festlegung des Startzeitpunkts. Während die meisten Studien der Empfehlung der ASTRO [61] aus dem Jahr 1997 folgten und nur PSA-Rezidive als Ereignisse zählten, schloss ein Autor klinische Rezidive in seine Definition mit ein.

Sofern Lebensqualität bzw. unerwünschte Wirkungen der Behandlung erfasst wurden, leidet die Vergleichbarkeit von Ergebnissen unter der Vielzahl unterschiedlicher Instrumente, die zum Einsatz kamen. Selbst wenn diese eine ähnliche Fragestellung verfolgen, sind die Ergebnisse nicht automatisch vergleichbar. Beispielsweise erfassen zwei Instrumente, der UCLA-PCI wie auch der AUA-SI, Störungen des harnableitenden Systems. Letzterer erfasst aber nicht die Inkontinenzproblematik. In den meisten Studien wird aus der Vielzahl der Skalen eines Instruments nur eine Teilauswahl in den Publikationen präsentiert. Selten stimmt diese Auswahl zwischen den Studien überein. Nur eine der fünf Studien zur Lebensqualität berichtet über gleiche Teilmengen verfügbarer Skalenergebnisse (Tabelle 13).

### 5.2.1. Studiendesign und Studienpopulation

#### Design

Bei allen elf in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen in nicht zufälliger Art und Weise vorgenommen. Die Behandlungs- und Beobachtungszeiträume waren jedoch ausreichend parallel angeordnet, zumindest bestanden daran aus den Angaben in den jeweiligen Publikationen keine Zweifel.

Die retrospektiv angelegten Studien überwogen die prospektiven Designs um sieben zu vier (retrospektiv: Beyer 2000, Bradley 2004, D'Amico 1998, Davis 2001, Kupelian 2004, Sharkey 2005, Zelefsky 1999; prospektiv: Borchers 2004, D'Amico 2003, Lee 2001, Talcott 2003).

Acht Studien waren monozentrisch, drei Studien waren bi- bzw. multizentrisch angelegt (monozentrisch: Beyer 2000, Borchers 2004, Bradley 2004, D'Amico 2003, Davis 2001, Lee 2001, Sharkey 2005 und Zelefsky 1999; bizentrisch: D'Amico 1998, Kupelian 2004; multizentrisch: Talcott 2003).

Fünf Studien stützen ihre Ergebnisse auf die Aussagen von Patienten, die im Rahmen von Umfragen erhoben wurden. In einem Teil dieser Studien können, typisch für Querschnittser-

hebungen, die Ergebnisse nur für eine Zeitspanne nach erfolgter Behandlung gemittelt werden (Bradley 2004, Davis 2001). In den verbleibenden Studien wurde die Befragung mit dem Therapiebeginn oder dem Therapieende synchronisiert und bildet entsprechend mehr oder weniger genau einen definierten Zeitpunkt ab (Borchers 2004, Lee 2001, Talcott 2003).

### **Direkte Vergleiche**

Verglichen wurden verschiedene Brachytherapie-Isotope als Mono- oder Kombinationstherapie mit der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie. In einem zweiar-migen Design wurde die Brachytherapie dreimal direkt mit der perkutanen Strahlentherapie verglichen (Beyer 2000, Borchers 2004, Zelefsky 1999) und zweimal direkt mit der radikalen Prostatektomie (D'Amico 2003, Sharkey 2005). Im Rahmen eines weiter gefassten Designs wurde die Brachytherapie in sechs Studien gleichzeitig der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie gegenübergestellt (Bradley 2004, D'Amico 1998, Davis 2001, Kupelian 2004, Lee 2001, Talcott 2003). In der Studie Talcott 2003 wurde ein Teil der erkrankten Patienten keiner kurativen Therapie unterzogen, sondern mit den Patienten wurde ein regelmäßig kontrolliertes Zuwarten vereinbart (Watchful Waiting). Ein Vergleich mit der unbehandelten Gruppe wurde nur in Form von Ergebnissen beschrieben, die nicht für Störgrößen adjustiert worden waren und somit in diesem Bericht keine Berücksichtigung finden.

Eine der Studien (Kupelian 2004) berichtete sowohl über eine Subgruppe von Patienten, die mit einer Kombination aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung behandelt wurden, als auch über eine Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie. Die Strahlendosen wurden bei der Kombinationsbehandlung für beide Bestrahlungstechniken im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie erheblich reduziert (ca. 60 % der perkutanen Bestrahlungsdosis und ca. 75 % der interstitiellen Bestrahlungsdosis). Ein „Nettoeffekt“ der Brachytherapie lässt sich folglich nicht aus Behandlungskombinationen schließen, weshalb diese in der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

Die inhaltlichen Details zu den Studiencharakteristika (Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der eingesetzten Interventionstechniken, Basisdaten) und zu den methodischen Aspekten der Studien werden tabellarisch in Abschnitt 5.2.3 zusammengefasst.

### **Erhobene Zielgrößen**

Die wissenschaftlichen Fragestellungen der vorliegenden elf Studien konzentrieren sich auf zwei Bereiche: zum einen auf die Wirksamkeit der Behandlung im Hinblick auf die Tumorkontrolle, zum anderen auf die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten (Analyse des rezidivfreien Überlebens: Beyer 2000, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005 und Zelefsky 1999; Analyse der Lebensqualität: Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001, Lee 2001, Talcott 2003). Von den Studien zur Lebensqualität waren zwei Querschnittserhebungen (Bradley 2004, Davis 2001). Lediglich in drei Studien wurde das Auftreten von Therapienebenwirkungen und Komplikationen als Zielgröße verfolgt (Borchers 2004, Talcott 2003 und Zelefsky 1999). Angaben zur Dauer und

Notwendigkeit der Katheterisierung infolge der Behandlung fanden sich in zwei Studien (Borchers 2004 und Miller 2005), jedoch wurde der Einsatz dieser Maßnahme nicht für alle Behandlungen berichtet.

### **Endpunkterhebung**

In den Studien zur Wirksamkeit der Behandlungsmaßnahmen auf die Kontrolle der Erkrankung wurde dies von allen Autoren auf der Grundlage des Biomarkers „prostataspezifisches Antigen“ (PSA) untersucht. Dessen Wiederanstieg nach therapiebedingtem Absinken wurde als Surrogatparameter für ein Tumorrezidiv gewertet. Während der überwiegende Teil der Studien ausschließlich die PSA-Kinetik dem Rezidivereignis zu Grunde legten, wurden in einer Studie (Beyer 2000) im Sinne eines Composite-Endpunkts auch patientenrelevante unerwünschte Ereignisse, wie beispielsweise das Auftreten von Metastasen, der Beginn einer Salvage-Therapie, das Versterben an den Folgen der Tumorerkrankung etc., dazu gezählt.

Die Definition des PSA-Rezidivs wurde nicht studien- und behandlungsübergreifend in gleicher Weise gehandhabt. Für die Strahlenbehandlungen wurde mehrheitlich die Definition der ASTRO-Konsensus-Empfehlung aus dem Jahr 1997 [61] angewandt, wohingegen für die Prostatektomie unterschiedliche Kriterien festgelegt wurden. Die ASTRO definiert drei aufeinanderfolgende Anstiege des PSA-Werts als biochemisches Rezidivereignis. Der Zeitpunkt dieses Ereignisses wird dann rückdatiert auf die Mitte zwischen dem Datum des niedrigsten gemessenen Werts nach Behandlungsende (Nadir) und dem Datum des 1. der 3 aufeinanderfolgenden Anstiege. Hier sind mehrere Verzerrungsmöglichkeiten denkbar. Eine liegt beispielsweise in der Zeitspanne bis zum Erreichen des PSA-Nadirs begründet, der für die strahlentherapeutischen Verfahren als Bezugspunkt für die Bestimmung des Rezidivzeitpunkts genommen wird. Während diese für die Prostatektomie Tage zählt, vergehen bei den Strahlentherapieverfahren Monate (perkutane Strahlentherapie) bis zu mehreren Jahren (Brachytherapie) [62,63].

In die gleiche Richtung verzerrend wirkt die höhere Anzahl erforderlicher PSA-Messungen, die durchgeführt werden müssen, um die Bedingungen für ein Rezidivereignis gemäß ASTRO-Konsensus-Empfehlung zu erfüllen. Die letzten beiden Punkte sind insbesondere dann problematisch, wenn, wie bei den meisten Studien gegeben, der Patientenfluss nicht klar beschrieben wird. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der Bewertung von PSA-Rezidiven besteht möglicherweise in der Verwendung prinzipiell unterschiedlicher Schwellenkonzepte für die Prostatektomie und die strahlentherapeutischen Verfahren. Hier wird der fixen Schwelle für die Prostatektomie (beispielsweise  $PSA \geq 0,2$  ng/ml) eine individuelle Schwelle für die Strahlentherapie und Brachytherapie gegenübergestellt (beispielsweise PSA-Wiederanstieg nach Erreichen des tiefsten Wertes). Alle drei Gegebenheiten benachteiligen gegebenenfalls die Prostatektomie gegenüber den strahlentherapeutischen Verfahren.

Der bei den Strahlenbehandlungen zu beobachtende vorübergehende Wiederanstieg des PSA-Wertes (Bounce), beispielsweise bedingt durch eine strahleninduzierte Prostatitis oder Testos-

teronanstieg, führt andererseits unter Umständen zu falsch positiven Rezidivereignissen und würde somit die Ergebnisse zu Ungunsten der strahlentherapeutischen Verfahren verzerren.

In den Studien zur Erfassung der krankheits- und behandlungsbedingten Einflüsse auf die Lebensqualität wie auch zur Erhebung von unerwünschten Behandlungsfolgen wurden die Endpunkte mittels Fragebogen erhoben. Während die Studien, deren Datenbasis aus einer Querschnittserhebung resultierte, die beobachteten Effekte nur gemittelten Zeitspannen zuordnen können, messen prospektiv angelegte Befragungen mehr oder weniger präzise die für alle Studienteilnehmer gleich definierten Zeitpunkte, beispielsweise nach erfolgter Behandlung. Eine gewisse Unschärfe kann zum Tragen kommen, wenn Ergebnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Ergebnissen aus gemittelten Zeitspannen verglichen werden. Dies gilt vor allem dann, wenn das gemessene Merkmal innerhalb der gewählten Zeitspanne eine deutliche Veränderung erfährt.

Nur eine der Studien (Borchers 2004) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen wie auch der krankheitsspezifischen Lebensqualität definierte die Größenordnung einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Skalenwerte, und zwar als eine Differenz von 5–10 Punkten auf den verwendeten Funktionsskalen des EORTC-C30.

### **Eingeschlossene Patienten**

Insgesamt wurden 10.900 Patienten in elf Studien betrachtet. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten bewegte sich zwischen 90 und 2.991 Patienten pro Studie. Die Beobachtungszeiträume schwankten, soweit angegeben, zwischen 12 und 56 Monaten. Die Charakteristika der Patienten wurden in den Studien insgesamt gut beschrieben: Das durchschnittliche Alter lag zwischen 59 und 74 Jahren. Nur ein geringer Anteil der Patienten war afrikanischer Abstammung, der mit einer Ausnahme (Davis 2001) jeweils unter zehn Prozent betrug. Im Wesentlichen wurde in allen Studien das lokal begrenzte Prostatakarzinom untersucht. Zwar fand sich in einer Studie ein Mischkollektiv sowohl von Patienten mit einem lokal begrenzten als auch einem fortgeschrittenen, die Kapsel übergreifenden Karzinom (TNM  $\geq$ T3), doch lag der Anteil Letzterer, entsprechend den Einschlusskriterien dieses Berichts, unter 20 Prozent der Studienpopulation (Bradley 2004).

### **Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen**

Angaben zur Schwere der Prostatakreberkrankung fanden sich in der Mehrzahl der elf eingeschlossenen Studien: Berichtet wurden das klinische Tumorstadium, der Gleason-Score und die PSA-Ausgangswerte in allen elf Studien. Inwieweit relevante Begleittherapien, wie zum Beispiel eine adjuvante oder aber auch neoadjuvante Hormontherapie zum Einsatz kamen, war in einigen Studien gar nicht oder nicht eindeutig nachvollziehbar dargestellt (Beyer 2000, Lee 2001). Auch zu vorliegenden Begleiterkrankungen (Davis 2001) und zur Größe der Prostata (D'Amico 2003) waren nur spärlich Angaben zu finden, obwohl dies, wie im Methodenabschnitt ausführlich dargelegt, bei nicht randomisierten Studien für die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich möglicher Störgrößen wichtig wäre (siehe Abschnitt 4.3.2.2). Dies gilt

auch für die Prostatagröße, die in vielen Leitlinien als Bestandteil der Therapieentscheidung genannt wird und deren Beeinflussung der untersuchten Zielgrößen nicht auszuschließen ist [20, 21].

Auffällig ist, dass sowohl in den Studien zum rezidivfreien Überleben als auch zur Erhebung der Lebensqualität die prostatektomierten Patienten mehrheitlich jünger waren als Patienten, die mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. In drei der sieben Studien zur Wirksamkeit zeigten Patienten mit Brachytherapie günstigere prognostische Faktoren, wie zum Beispiel niedrigere PSA-Ausgangswerte oder geringere Gleason-Scores (Beyer 2000, Bradley 2004, Sharkey 2005). Lediglich eine Studie berichtet von einem ungünstigeren Ausgangs-PSA, ungünstigeren klinischen Tumorstadium und ungünstigeren Gleason-Score für Patienten mit Brachytherapie versus prostatektomierte Patienten (Kupelian 2004).

Die Verteilung prognostischer Merkmale in Studien zur Analyse der Lebensqualität folgt ebenfalls keiner einheitlichen Tendenz. Einerseits zeigen zwei Studien günstigere prognostische Merkmale für Patienten mit Brachytherapie im Vergleich zu Patienten mit radikaler Prostatektomie bzw. perkutaner Strahlentherapie (Davis 2001, Talcott 2003), andererseits zeigen drei Studien keine klare Bevorteilung des einen oder anderen Verfahrens (Borchers 2004, Bradley 2004, Lee 2001).

Als einzige Studie berichtet Davis 2001 detailliert über Begleiterkrankungen und begleitende Behandlungen mit neoadjuvanter Hormontherapie. Die Brachytherapie- und Prostatektomiepatienten waren davon weniger betroffen als jene mit einer perkutanen Strahlentherapie.

### **5.2.2. Studien- und Publikationsqualität**

Neben der im Allgemeinen geringeren Aussagekraft von nicht randomisierten Studien wurden in allen eingeschlossenen Studien Qualitätsmängel gefunden: Von elf Studien wiesen fünf geringe und sechs bedeutsame Mängel auf (geringe Mängel: Bradley 2004, Davis 2001, Lee 2001, Sharkey 2005, Talcott 2003; bedeutsame Mängel: Borchers 2004, Beyer 2000, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Zelefsky 1999). Insbesondere die unzureichende Berücksichtigung potenzieller Störgrößen in der Ergebnisauswertung und die nicht vorhandenen oder nur unvollständig berichteten Angaben zum Umgang mit fehlenden Patientendaten bzw. Studienabbruchern schwächen die Aussagekraft dieser Studien (siehe Tabelle 9). Eine genaue Beschreibung der verwendeten Beurteilungskriterien findet sich im Methodenteil in Abschnitt 4.3.2.

In allen Studien wurden, soweit erkennbar, die Behandlung und die Messung der Zielgrößen in Zeiträumen durchgeführt worden zu sein, die zu mehr als 50 Prozent parallel verliefen. Nur in der Studie Zelefsky 1999 überlappten die Rekrutierungszeiträume erkennbar unvollständig, indem in den letzten beiden Jahren der zehnjährigen Rekrutierungsphase ausschließlich Brachytherapiepatienten eingeschlossen wurden.

### **Patientenselektion**

Eine genaue Beschreibung des Verfahrens, mit dem die Patienten den unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeteilt wurden, fand sich nur in einer Studie (Beyer 2000). In zwei Studien wurde das Zuteilungsverfahren für die Brachytherapie beschrieben, nicht aber für die anderen Behandlungsgruppen (D'Amico 2003, Kupelian 2004).

### **Fallzahlplanung**

Nur in einer Studie wurde eine nachvollziehbare Fallzahlplanung berichtet (Lee 2001). Eine retrospektive Berechnung der Power bei gegebener Fallzahl wurde in der Studie D'Amico 1998 vorgenommen. In diesem Zusammenhang bemerkenswert sind die auffällig unterschiedlichen Fallzahlen in den jeweiligen Interventionsgruppen, mit einem deutlichen Überhang zur radikalen Prostatektomie als der am häufigsten eingesetzten Therapieform. Dies mindert, gemessen am Umfang der Studienpopulation, die Power der jeweiligen Studie, einen Gruppenunterschied nachzuweisen.

### **Verblindung**

Nicht alle Fragestellungen eignen sich gleichermaßen für eine Verblindung der Studienbeteiligten. Wenn auch die Verblindung der Behandler bei operativen Verfahren unmöglich erscheint, wäre dies für eine Verblindung der Patienten zumindest teilweise vorstellbar und für die verdeckte Erhebung der Zielgrößen durchaus möglich gewesen. In keiner Studie war ein Bemühen erkennbar, zumindest die Erhebung der dafür geeigneten Zielgrößen in diesem Sinne zu objektivieren bzw. Zielgrößen zu erheben, die einer Verblindung zugänglich sind.

### **Störgrößen**

Damit eine Störgrößenkontrolle als angemessen im Sinne des Methodenabschnitts 4.3.2.2 galt, musste ein Bemühen erkennbar sein, in den Behandlungsgruppen unterschiedlich verteilte Störgrößen bei der Auswertung zu berücksichtigen.

In zehn von elf Studien wurden mögliche Confounder bei der Auswertung in der einen oder anderen Form berücksichtigt (siehe Tabelle 4). In der Studie Borchers 2004 wurde auf Grund der vergleichbaren Ausgangswerte keine Adjustierung in der Ergebnisanalyse durchgeführt. In keiner der Studien wurden alle als wesentlich eingestuft Confounder in die Auswertung einbezogen. Als häufigste Merkmale wurden die prognostischen Faktoren für ein Tumorrezidiv wie der Gleason-Score (7 Studien), der PSA-Ausgangswert (6 Studien), das Alter (6 Studien), das klinische Tumorstadium (6 Studien) sowie der Einsatz einer adjuvanten antiandrogenen Therapie (5 Studien) als mögliche Störgrößen kontrolliert. Die Prostatagröße und die Anzahl von Begleiterkrankungen wurden nur in einer Studie beachtet.

In drei von elf Studien (Beyer 2000, D'Amico 1998 und Sharkey 2005) wurde die Vielzahl der bekannten prognostischen Faktoren wie iPSA, Gleason-Score und TNM-Tumorstadium zu wenigen, beispielsweise drei, Risikokategorien zusammengefasst (geringes, mittleres und

hohes Risiko). Diese Vereinfachung führt zu einer Vergrößerung der Patientenklassifizierung. Auf dieser Vergrößerung beruhende Auswertungen können, im Vergleich zur Auswertung der prognostischen Faktoren selbst, zu verzerrten bzw. unscharfen Ergebnissen führen.

Drei von fünf Studien (Borchers 2004, Lee 2001, Talcott 2003) zur Untersuchung der Lebensqualität berichteten über deren Ausgangswerte vor Aufnahme einer Behandlung, was in zwei der Studien (Lee 2001 und Talcott 2003) Eingang in die Ergebnisauswertung gefunden hat.

### Umgang mit Datenverlust

Auf Grund einer unklaren Darstellung war für fünf Studien nicht sicher zu bewerten, wie mit Datenverlust umgegangen wurde (Beyer 2000, Borchers 2004, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Zelefsky 1999). In vier Studien (Beyer 2000, D'Amico 1998, Kupelian 2004 und Sharkey 2005) zum rezidivfreien Überleben sank die Zahl der Patienten unter Risiko (aus den Kaplan-Meier-Kurven zu entnehmen) auf Grund von Zensierungen gegen Ende der Nachbeobachtungszeit stark ab. Für diese Fälle wurden aus den Angaben in den Kaplan-Meier-Plots Konfidenzintervalle errechnet und dem Ergebnis zum fraglichen Zeitpunkt zur Seite gestellt (Methode nach Peto, siehe auch 4.3.2.2).

Tabelle 4: Bei der Auswertung berücksichtigte potenzielle Confounder, aufgeschlüsselt nach Studien

Merkmal	Studien										
	Beyer 2000	Borchers 2004 <sup>a</sup>	Bradley 2004	D'Amico 1998	D'Amico 2003	Davis 2001	Kupelian 2004	Lee 2001	Sharkey 2005	Talcott 2003	Zelefsky 1999
Gleason-Score	ja			ja	ja		ja	ja	ja	ja	
PSA-Ausgangswert	ja			ja	ja		ja		ja	ja	
Alter der Patienten			ja			ja	ja	ja		ja	ja
Tumorstadium	ja			ja			ja	ja	ja	ja	
Antiandrogene Therapie			ja				ja	ja	ja		ja
Voroperation mit TURP <sup>b</sup>			ja								ja
Höhe der Bestrahlungsdosis			ja								ja
Beginn Zeitmessung <sup>c</sup>			ja			ja					
Ethnische Zugehörigkeit							ja	ja			
Lebensqualität zu Beginn								ja		ja	
Positive Biopsien					ja						
Prostatagröße					ja						
Begleiterkrankungen						ja					
Jahr der Therapie							ja				
Behandlungstechnik							ja				

*a* Bei weitgehender Gleichverteilung der Ausgangswerte      *c* Beginn der Zeitmessung bis zum Rezidiveintritt ab Datum der Diagnose, Beginn der Therapie oder ab Therapieende  
*b* TURP = transurethrale Resektion der Prostata

### 5.2.3. Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

#### **Beyer 2000**

In dieser retrospektiven Kohortenstudie aus den USA mit 2.222 Patienten wurde das rezidivfreie Überleben (PSA-rezidivfrei und klinisch rezidivfrei) nach einer Brachytherapie ( $J^{125}$ ,  $Pd^{103}$ ) als Monotherapie mit der perkutanen Strahlentherapie verglichen. Vor Beginn der Behandlung waren das Ausgangs-PSA und der Gleason-Score in den Behandlungsgruppen ungleich zu Ungunsten der perkutanen Strahlentherapie verteilt. Diese und weitere Merkmale (klinisches Tumorstadium sowie eine Kombination der einzelnen Merkmale) wurden bei der Ergebnisauswertung als Störgrößen im Rahmen einer stratifizierten Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven berücksichtigt, ohne dass eine vollständige Kontrolle der wesentlichen Confounder durchgeführt worden wäre. Als potenzielle Störgröße blieben beispielsweise vorliegende Begleiterkrankungen unberücksichtigt.

Es fiel auf, dass in den stratifizierten Auswertungen mehrfach Log-Rank-Tests zum Nachweis eines Gruppenunterschieds gerechnet wurden, ohne das Signifikanzniveau für multiples Testen entsprechend anzupassen. Deshalb sind die gefundenen statistisch signifikanten Unterschiede in bestimmten Kategorien nur bedingt interpretierbar. Der Patientenfluss ist nur teilweise transparent dargestellt: Zwar wurde die Population unter Risiko zu verschiedenen Zeitpunkten angegeben, die Gründe für die daraus ersichtlichen Zensierungen wurden jedoch nicht angeführt. Für die berichtete 7-Jahres-Überlebensrate standen nur noch eine geringe Anzahl Personen unter Risiko, sodass den Angaben in Tabelle 12 selbst berechnete Konfidenzintervalle beigelegt wurden.

#### **Borchers 2004**

Die Studie aus Deutschland verglich prospektiv die Lebensqualität und Morbidität nach Brachytherapie ( $J^{125}$ ) und nach radikaler Prostatektomie. Die 132 eingeschlossenen Patienten wurden einer seit 1999 laufenden Studie zur Lebensqualität entnommen, sofern sie den Indikationsempfehlungen der ABS (American Brachytherapy Society) entsprachen. Die radikale Prostatektomie wurde bei einem Teil der Patienten mit dem Ziel Potenserhalt einseitig nerverhaltend durchgeführt und in der Auswertung dem Vorgehen ohne Nerverhalt gegenübergestellt. Die nerverhaltend operierten Patienten waren signifikant jünger als die Patienten der beiden anderen Behandlungsgruppen. Der Einschluss in die Brachytherapie-Gruppe setzte gemäß den Empfehlungen der ABS voraus, dass die Patienten ein Prostatavolumen kleiner 60 ml, eine maximale Harnflussrate größer 10 ml/sec und kein signifikantes Restharnvolumen hatten. Auch wenn die entsprechenden Baseline-Daten in der Publikation fehlen, konnte nach Rücksprache mit dem Autor geklärt werden, dass die beiden Therapiegruppen bezüglich der Prostatagröße vergleichbar waren. Eine Adjustierung der Ergebnisse nach ungleich verteilten potenziellen Störgrößen wurde nicht vorgenommen, allerdings waren die Ausgangswerte vergleichbar mit Ausnahme des Alters in der Gruppe der nervenschonend operierten Patienten und des Risikos für Lymphknotenmetastasen (nach Partin-Tabelle) in der Prostatekto-

miegruppe. Obwohl in der Datenauswertung der Kruskal-Wallis-Test für alle drei Therapiegruppen gemeinsam das Signifikanzniveau von fünf Prozent verfehlte, wurden die einzelnen Skalenergebnisse ohne weitere Adjustierung multipel paarweise getestet und für den Skalenergebniswert „Emotional Functioning“ ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, das eigentlich (nach Adjustierung) als negativ hätte gewertet werden müssen.

Die aus der nerverhaltenden Operationstechnik resultierenden Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, weil der Altersunterschied zur Gruppe der brachytherapierten Patienten mit 7,3 Jahren erheblich war und keine entsprechende Adjustierung vorgenommen wurde. Ebenso finden die Ergebnisse zum PSA-rezidivfreien Überleben keinen Eingang in die Nutzenbewertung, da diese mit einer Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten unter der geforderten Mindestbeobachtungsdauer von drei Jahren liegen.

### **Bradley 2004**

Die amerikanische Studie wurde als eine monozentrisch retrospektive Kohortenstudie angelegt und untersuchte an 269 Patienten die langfristigen Veränderungen der Lebensqualität 12–36 Monate nach Therapie. Behandelt wurde mit einer radikalen Prostatektomie, mit implantierten Seeds allein (Pd<sup>103</sup>) oder in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie. Die Ergebnisse der Kombinationstherapie wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie keine Rückschlüsse auf die Therapieeffekte der Brachytherapie zulassen. In einer zugehörigen Publikation von Krupski und Mitarbeitern wurde die Lebensqualität einer Teilmenge der Studienpopulation aus der Frühphase des Patienteneinschlusses (N=138 Patienten) untersucht. In die Nutzenbewertung fließen jedoch nur die Ergebnisse ein, die auf der gesamten Studienpopulation fußen.

Die Behandlungsgruppen wiesen Unterschiede bezüglich Alter, Zeit seit Behandlungsbeginn, Tumorstadium und Gleason-Score auf. Operierte Patienten waren jünger, wurden kürzer nach der Behandlung befragt und hatten einen höheren Anteil von T1-Tumoren (Alter median 60,4 Jahre, Befragung nach medianen 18,8 Monaten, 77 % T1-Tumore) als die Patienten aus der Brachytherapie-Gruppe (Alter median 68,6 Jahre, Befragung nach medianen 25,5 Monaten, 63,6 % T1-Tumore). Alle Patienten der Brachytherapie-Gruppe erhielten eine 8-monatige antiandrogene Therapie, eingeleitet ca. 2–3 Monate vor Therapie, wohingegen für die Gruppe der prostatektomierten keine Angaben zu Begleitbehandlungen vorliegen. In der Auswertung wurden solche und andere potenzielle Störgrößen nur teilweise kontrolliert. Für die Zielgrößen Lebensqualität, Harninkontinenz und Diarrhöe wurden nur die Merkmale Zeit seit Behandlungsbeginn und Alter in den Regressionsmodellen berücksichtigt.

### **D'Amico 1998**

Diese retrospektiv angelegte Kohortenstudie an zwei amerikanischen Kliniken verglich das PSA-rezidivfreie-Überleben nach Brachytherapie (Pd<sup>103</sup>) allein oder in Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie mit der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie. Die 1.872 eingeschlossenen Patienten wurden nach ihrem Ausgangs-PSA, Gleason-Score und

Tumorstadium in drei Risikogruppen mit einem niedrigen, mittleren und hohen Risiko für ein PSA-Rezidiv eingeteilt. Die Zielgröße „PSA-rezidivfreies-Überleben“ wurde hinsichtlich dieser Risikogruppen mit einem Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Die Autoren bieten eine retrospektive Poweranalyse auf der Basis realistisch vermuteter Ereignishäufigkeiten an und zeigen, dass Gruppenunterschiede erst ab einer Größenordnung von 12–17 Prozentpunkten statistische Signifikanz erreicht hätten. Die Signifikanzgrenze für die je nach Risikogruppe durchgeführten paarweisen Vergleiche der Behandlungsgruppen wurde entsprechend der Methode nach Bonferonni angepasst. Zwar waren die Risikogruppen miteinander vergleichbar, dennoch fehlte für eine im Sinne dieses Berichts „vollständige Kontrolle“ der wesentlichen Confounder die Einbeziehung des Prostatavolumens und des Alters.

### **D’Amico 2003**

In dieser Untersuchung kam eine Variante der Brachytherapie mit Pd<sup>103</sup> zum Einsatz. Dabei wurde die Randzone, unter gleichzeitiger Dosisreduktion in der Organmitte, stärker bestrahlt. Dies soll die Strahlendosis auf den mittig im Organ gelegenen Harntrakt reduzieren und so möglicherweise einen Teil der daraus resultierenden akuten Nebenwirkungen vermeiden.

Die beiden Therapiegruppen dieser prospektiven Studie mit 1.267 Patienten eines Behandlungszentrums waren, einige wichtige Merkmale betreffend, nicht vergleichbar. Folgerichtig wurde die Auswertung des PSA-rezidivfreien-Überlebens für das Ausgangs-PSA, den Gleason-Score und die Prostatavolumen adjustiert. Wie bei D’Amico 1998 wurden nicht alle wesentlichen Störgrößen in die Auswertung einbezogen. So blieb beispielsweise das Alter unberücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung beschränkt sich bei den signifikanten Variablen des Coxmodells auf die Nennung der p-Werte, ohne einen Schätzer anzugeben. Eine Größenordnung der Effekte ist damit nicht ablesbar. Für die berichtete 5-Jahres-Überlebensrate stand nur noch eine geringe Anzahl Personen unter Risiko, sodass den Angaben im Ergebnisabschnitt selbst berechnete Konfidenzintervalle beigelegt wurden.

### **Davis 2001**

Bei der in den USA durchgeführten Studie wurde retrospektiv eine Erhebung der Lebensqualität nach Brachytherapie (Pd<sup>103</sup>), Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie durchgeführt. Den Mangel fehlender Lebensqualitätsdaten vor Therapiebeginn versuchten die Autoren zu kompensieren, indem sie ihre Daten mit den Ergebnissen aus einer anderen Studie verglichen, die mit den gleichen Instrumenten gleichaltrige Männer untersuchte [64].

Auch in dieser Studie wiesen die drei Therapiegruppen bei Studienbeginn in wichtigen Merkmalen Unterschiede auf: Patienten aus der Prostatektomie-Gruppe waren signifikant jünger, hatten weniger Begleiterkrankungen und erhielten seltener eine neoadjuvante antihormonale Therapie. Angaben zum Tumorstadium der Patienten fanden sich nur in grob kategorisierter Weise:  $\leq T2a$  oder  $>T2a$ . Wie viele Patienten möglicherweise ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen, kann so nicht beurteilt werden. Auch unterschied sich die mediane

Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen mit 22,4 Monaten (Brachytherapie), 29,7 Monaten (perkutane Strahlentherapie) und 37,9 Monaten (Prostatektomie) deutlich.

Die Ergebnisauswertung erfolgte adjustiert nach den möglichen Störgrößen Alter, Anzahl der Begleiterkrankungen und Zeitspanne zwischen Therapieende und Lebensqualitätserhebung.

### **Kupelian 2004**

Die Studie von Kupelian 2004 ist mit 2.991 eingeschlossenen Patienten die größte Studie im Informationspool dieser Nutzenbewertung. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von neun Jahren (1990–1998) an zwei amerikanischen Zentren behandelt, 30 Prozent von ihnen in der Zeit vor 1995. Verglichen wurden fünf Therapieoptionen: radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie mit einer Verschreibungsdosis von  $<72$  Gy oder  $\geq 72$  Gy, Brachytherapie ( $J^{125}$ ,  $Pd^{103}$ ) und eine Kombinationsbehandlung bestehend aus Brachytherapie und zusätzlicher perkutaner Strahlentherapie. Letztere kommt, auf Grund der fehlenden Aussagekraft bezüglich des „Netto“-Nutzens der Brachytherapie, für die Nutzenbewertung nicht in Betracht. Wie die Zuteilung zu den drei Interventionsgruppen vonstattenging, wurde nicht beschrieben. Die Nachbeobachtungsdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug im Median 56 Monate, wobei die Patienten aus den beiden Behandlungsgruppen der perkutanen Strahlentherapie (Verschreibungsdosis von  $<72$  Gy und  $\geq 72$  Gy) mit insgesamt 72 und 60 Monaten die längste Nachbeobachtungsdauer aufwiesen.

Zwar waren nicht alle potenziellen Störgrößen vor Behandlungsbeginn gleich verteilt, doch wurde für diese und eine Reihe weiterer Merkmale im Rahmen eines Cox-Regressionsmodells adjustiert (Alter, Ethnizität, Jahr der Therapie, Ausgangs-PSA, Gleason-Score, Tumorstadium, antiandrogene Therapie). Dieses Modell liefert jedoch nur unter der Annahme eines über die Zeit proportionalen Hazards verlässliche Schätzungen. Da sich einige Überlebenszeit-Kurven allerdings überschneiden sind die Voraussetzungen für die eingesetzte Cox-Regression nicht erfüllt. Für die berichteten 7-Jahres-Überlebensergebnisse stand nur noch eine geringe Anzahl Personen unter Risiko, sodass den Angaben im Ergebnisabschnitt selbst berechnete Konfidenzintervalle beigefügt wurden.

In einer zweiten Publikation von Potters und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 wurden die Ergebnisse eines Teilkollektivs dieser Studie präsentiert. Der Unterschied zur Publikation von Kupelian und Mitarbeitern beschränkt sich im Wesentlichen auf zwei Aspekte: Zum einen wurde der Patienteneinschluss hier um zwei Jahre verkürzt auf 1992–1998 und zum anderen wurden alle Patienten ausgeschlossen, die weniger als  $<70$  Gray Strahlendosis erhalten hatten. Weil diese Auswertung des sich überlappenden Teilkollektivs keine wesentlichen zusätzlichen Informationen enthält, fließen für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus dem größeren Patientenkollektiv ein.

### **Lee 2001**

Diese prospektiv angelegte Studie mit 90 Patienten eines amerikanischen Zentrums war primär darauf ausgelegt, innerhalb dreier Therapiegruppen – Brachytherapie (J<sup>125</sup>), radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie – die Veränderung der Lebensqualität über einen Zeitraum von einem Jahr zu erheben. Untersucht wurde die Lebensqualität bei einer Krebserkrankung im Allgemeinen und im Besonderen beim Prostatakarzinom. Ein für diesen Bericht ausschließlich interessierender Zwischengruppenvergleich wurde lediglich für die Ergebnisse nach dem ersten postoperativen Monat durchgeführt. Die Ergebnisdarstellung ist übersichtlich und der Patientenfluss nachvollziehbar. Die Zwischengruppenvergleiche wurden, wenn auch nicht in erster Linie geplant, so doch analysiert und bezüglich verschiedener Störgrößen kontrolliert (Alter, Gleason-Score, Tumorstadium, neoadjuvante Hormontherapie, Lebensqualität vor Behandlung). Dennoch fehlt für eine „vollständige Confounder-Kontrolle“ im Sinne der Berichtsmethodik die Kontrolle einiger Merkmale (PSA-Ausgangswert, Begleiterkrankungen, Prostatagröße).

### **Sharkey 2005**

Bei dieser US-amerikanischen Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, nicht randomisierte, retrospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, das PSA-rezidivfreie-Überleben nach Brachytherapie (Pd<sup>103</sup>) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie zu untersuchen. Die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben wurden neben einer Gesamtbetrachtung zusätzlich nach Risikogruppen stratifiziert. Die Beschreibung des klinischen Tumorstadiums beschränkte sich ohne weitere Differenzierung auf die Kategorien A und B (amerikanische Klassifikation, entsprechend T1 und T2 nach UICC). Patienten aus der Brachytherapie-Gruppe waren mit durchschnittlich 72,3 Jahren deutlich älter als jene aus der Prostatektomie-Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 63,6 Jahren. Außerdem fanden sich in der hohen Risikogruppe mehr Patienten nach radikaler Prostatektomie. Auch in dieser Studie bezog die Datenauswertung mögliche Störgrößen nur unvollständig ein. Zwar wurden Merkmale wie der PSA-Ausgangswert, der Gleason-Score, das Tumorstadium und die neoadjuvante Gabe einer anti-androgenen Therapie in das Cox-Regressionsmodell eingefügt, doch fehlen wichtige Größen wie das erheblich unterschiedliche Alter und das Prostatavolumen.

In einem Satz zum Zensierungsverfahren erwähnen die Autoren, dass während des Betrachtungszeitraums 62 Todesfälle aufgetreten waren. Das möglicherweise Besondere daran erschließt sich aus deren Aufteilung auf die Behandlungsgruppen: 62 Todesfälle unter Brachytherapie (5,6 %), 0 Todesfälle unter Prostatektomie. Warum diese Auffälligkeit außer dem Hinweis auf nicht krankheitsbedingte Ursachen nicht weiter hinterfragt wurde, ist unverständlich. In einer Folgepublikation von Sharkey und Mitarbeitern aus dem Jahre 2005, welche über das gleiche Patientenkollektiv zu einem späteren Zeitpunkt mit mehr eingeschlossenen Patienten berichtet, findet diese Auffälligkeit keinerlei Erwähnung mehr. Die Daten der Folgepublikation aus dem Jahr 2005 finden allerdings keine Berücksichtigung in der Nutzenbe-

wertung, weil die Behandlungsmodalitäten dahingehend geändert wurden, dass brachytherapierte Patienten eine zusätzliche perkutane Bestrahlung als Erstbehandlung bekamen.

Der Patientenfluss wurde teilweise transparent dargestellt. Berichtet wurde über fehlende Patientendaten, die Gründe dafür wurden nicht genannt. Eine genauere Beschreibung der durchgeführten Behandlungen wäre wünschenswert gewesen. Für die Auswertung der Überlebensergebnisse nach fünf und sieben Jahren stand nur noch eine geringe Anzahl Personen unter Risiko, sodass den Angaben im Ergebnisabschnitt selbst berechnete Konfidenzintervalle beigefügt wurden.

### **Talcott 2003**

Diese Studie berichtete von 613 Patienten aus Massachusetts, USA, die im Rahmen einer multizentrisch angelegten, prospektiven Kohortenstudie zu Therapienebenwirkungen von vier verschiedenen Behandlungsmethoden befragt wurden. Daten wurden in regelmäßigen Abständen bis zu 36 Monate nach Behandlung erhoben. Neben drei universitären Lehrkrankenhäusern war eine unbekannte, weil nicht benannte Zahl weiterer Zentren an der Studie beteiligt. Die therapiebedingte Symptomatik wurde mit einem von der Arbeitsgruppe selbst entwickelten und validierten Fragebogen gemessen. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur zur Charakterisierung der Studienpopulation vor Therapiebeginn abgefragt. Die Ausgangswerte der Patienten unterschieden sich in den Behandlungsgruppen in einigen wichtigen Merkmalen. Beispielsweise waren brachytherapierte Patienten vier Jahre älter als operierte Patienten und fünf Jahre jünger als perkutan bestrahlte Patienten. Die entwickelten multifaktoriellen Modelle kontrollierten für einen Großteil der wesentlichen Confounder, aber nicht für alle. Merkmale wie Prostatavolumen und Gabe einer zusätzlichen antiandrogenen Therapie wurden nicht einbezogen. Der Patientenfluss sowie die Ergebnispräsentation waren transparent dargestellt.

Von den 613 eingeschlossenen Patienten konnten nach 24 Monaten jedoch nur 410 Patienten (67 %) ausgewertet werden. Obwohl deren Anteil an ausgewerteten Studienteilnehmern geringfügig unter 70 Prozent lag, wurden die Ergebnisse dieser Studie auf Grund ihrer sonstigen guten Studienqualität in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **Zeleftsky 1999**

Diese retrospektive Studie aus den USA untersuchte zwei Endpunkte nach einer Therapie mit radioaktiven Seeds ( $J^{125}$ ) oder mit dreidimensional-konformaler perkutaner Strahlentherapie. Neben dem PSA-rezidivfreien-Überleben wurden Daten zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen gesammelt. Komplikationen und Nebenwirkungen wurden nach dem Bewertungssystem der amerikanischen RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) erhoben. Als Spätfolgen galten Symptome, die sich entweder erst 90 Tage nach Abschluss der Behandlung entwickelten, oder Symptome, welche schon unter Behandlung auftraten, aber über 90 Tage nach Behandlungsbeginn bestehen blieben. Die Unschärfe dieser Definition offenbart sich im Passus „nach Abschluss der Behandlung“, der für die perkutane Strahlentherapie auf 46–58

Tage nach Behandlungsbeginn datiert und für die Brachytherapie auf ein Jahr nach Behandlungsbeginn festgelegt wurde. Folglich wurden alle Komplikationen in der Strahlentherapiegruppe, die im Zeitraum ab zwei Monate nach Therapiebeginn bis zu einem Jahr auftraten, als Spätkomplikation gezählt, nicht aber in der Brachytherapie-Gruppe. Die Parallelität der Beobachtungszeiträume ist bei dieser Untersuchung nicht vollständig gegeben, denn in den letzten beiden Jahren der zehnjährigen Einschlussperiode wurden ausschließlich Patienten mit Brachytherapie in die Auswertung genommen.

Die Ausgangsdaten der Patientenmerkmale zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich Tumorstadium und Potenz. Auch waren die perkutan bestrahlten Patienten durchschnittlich vier Jahre älter. Die Ergebnisanalyse erfolgte für beide Zielparameter gleichermaßen adjustiert nach Alter, Gabe einer adjuvanten Hormontherapie, Vorliegen einer vorausgehenden transurethralen Resektion der Prostata (TURP-Behandlung) und nach Höhe der verordneten Bestrahlungsdosis. Es fehlte lediglich die Berücksichtigung der PSA-Ausgangswerte, des Prostatavolumens sowie des Tumorstadiums. Der Patientenfluss ist wenig transparent: Weder wurden Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patienten noch zu fehlenden und zensierten Daten berichtet.

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Design	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer	Zahl eingeschlossener Patienten	Land/Setting	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Beyer 2000	Parallel Retrospektiv Monozentrisch <sup>c</sup>	12/1988–12/1995	Alle: 45 Monate BT <sup>b</sup> : 51 Monate PST <sup>d</sup> : 41 Monate	BT: 695 PST: 1527	USA/ BT ambulant, PST --	Rezidivfreies Überleben
Borchers 2004	Parallel Prospektiv Monozentrisch	ab 1999	Alle: 26 (12–60) Monate <sup>e</sup>	BT: 52 RP <sup>f</sup> : 42	BRD/ --	Lebensqualität Komplikationen
Bradley 2004	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	01/1997–08/2000	BT: 26 Monate RP: 19 Monate	BT: 130 RP: 77	USA/ --	Lebensqualität Komplikationen
D'Amico 1998	Parallel Retrospektiv Bizentrisch	01/1989–10/1997	BT: 41 (3–72) Monate <sup>e</sup> RP: 38 (8–100) Monate PST: 38 (8–75) Monate	BT: 218 RP: 888 PST: 766	USA/ --	PSA-rezidivfreies- Überleben
D'Amico 2003	Parallel Prospektiv Monozentrisch	1997–2002	BT: 4 Jahre RP: 4 Jahre	BT: 227 RP: 406	USA/ --	PSA-rezidivfreies- Überleben
Davis 2001	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	1995–1999	BT: 22 (16,1) Monate <sup>g</sup> RP: 38 (19,8) Monate PST: 30 (15,7) Monate	BT: 142 RP: 269 PST: 222 Kontrolle: 137	USA/ --	Lebensqualität Komplikationen
Kupelian 2004	Parallel Retrospektiv Bizentrisch	1990–1998	Alle: 56 (12–145) Monate <sup>e</sup> BT: 47 Monate RP: 66 Monate PST <sup>&lt;72Gy</sup> : 75 Monate PST <sup>≥72Gy</sup> : 49 Monate	BT: 950 RP: 1034 PST <sup>&lt;72Gy</sup> : 484 PST <sup>≥72Gy</sup> : 301	USA/ --	PSA-rezidivfreies- Überleben
Lee 2001	Parallel Prospektiv Monozentrisch	1998–1999	Alle: 12 Monate	BT: 44 RP: 23 PST: 23	USA/ --	<b>Lebensqualität</b>
Sharkey 2005	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	01/1993–2002	Alle: 3 (1–7) Jahre <sup>e</sup>	BT: 869 RP: 208	USA/ --	PSA-rezidivfreies- Überleben

Fortsetzung Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Design <sup>a</sup>	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer	Zahl eingeschlossener Patienten	Land/Setting	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Talcott 2003	Parallel Prospektiv Multizentrisch (unklare Anzahl)	06/1994–08/2000	Alle: 24 Monate	BT: 80 PST: 182 RP: 129 WW: 19	USA/ --	Harnfunktion Enddarmfunktion Sexualfunktion
Zelevsky 1999	Teilweise parallel Retrospektiv Monozentrisch	BT: 1988–1997 PST: 1988–1995	BT: 24 (6–103) Monate <sup>e</sup> PST: 36 (12–109) Monate <sup>e</sup>	BT: 145 PST: 137	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben Spätkomplikationen
<p><i>a</i> patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3, die als „primäres Zielkriterium“ deklariert waren sind im Fettdruck dargestellt</p> <p><i>b</i> BT = Brachytherapie</p> <p><i>c</i> Unklar, alle Patienten wurden aus dem Arizona Oncology Services rekrutiert, jedoch wurden Patienten, die mit einer perkutanen Bestrahlung therapiert wurden, von 10 Radioonkologen aus 5 verschiedenen Einrichtungen behandelt</p> <p><i>d</i> PST = Perkutane Strahlentherapie</p> <p><i>e</i> Spannweite in Klammern</p> <p><i>f</i> RP = Radikale Prostatektomie</p> <p><i>g</i> Standardabweichung in Klammern</p> <p>-- keine Angaben in der Publikation vorhanden</p>						

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Beyer 2000	Tumorstadium T1/T2 NX-N0 M0	Neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie Kombination aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie
Borchers 2004	Vorhandene Baseline-Lebensqualitätsdaten Tumorstadium T1-T2a N0 M0 PSA-Level $\leq$ 10 ng/ml Gleason-Score $<$ 7	Prostatavolumen $<$ 60 ml Maximale Harnflussrate $>$ 10 ml/sec Kein signifikantes Restharnvolumen Neoadjuvante oder adjuvante antiandrogene Therapie
Bradley 2004	Patienten mit Prostatakarzinom Stadium T1c-T3, die mit RP, BT oder esterner Strahlentherapie behandelt wurden	Metastasiertes Prostatakarzinom
D'Amico 1998	--	--
D'Amico 2003	PSA-Level $<$ 10 ng/ml Gleason-Score 3 und 4 oder kleiner	Voroperation mit TURP Harndrang häufiger als alle zwei Stunden Nykturie öfter als alle vier Stunden, wenn diese nicht mit Alpha-1a-Blockern behandelt werden konnten
Davis 2001	--	--
Kupelian 2004	Tumorstadium T1-T2	--
Lee 2001	--	--
Sharkey 2005	--	--
Talcott 2003	Patienten mit pathologisch gesichertem, unbehandeltem lokalem Prostatakarzinom	--
Zelevsky 1999	Klinisches Tumorstadium $\leq$ T2b PSA-Spiegel $\leq$ 10 ng/ml Gleason-Score $\leq$ 6	--

Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention

Studie	Brachytherapie	Vergleichsinterventionen
Beyer 2000	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> transperineale Brachytherapie mit einem Mick-Applikator und transrektalem Ultraschall</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Jod<sup>125</sup>, Verschreibungsdosis von 160 Gy. Palladium<sup>103</sup>, Verschreibungsdosis 120 Gy. Auswahl der Isotope war abhängig von der Verfügbarkeit zum Zeitpunkt der Therapie</p> <p><u>Anästhesie:</u> Vollnarkose oder Spinalanästhesie</p> <p><u>Begleittherapie:</u> wurde nicht eingesetzt</p>	<p><b>Perkutane Strahlentherapie</b></p> <p><u>Bestrahlungstechnik:</u> 4–15 MV-Photonen mit einer Verschreibungsdosis von Median 66,6 Gy (14,4–72,0 Gy Spannweite), Rotationsbestrahlung bei 86 %, Vier-Felder-Beckenbestrahlung bei 4 % und Kombination aus beiden Techniken bei 9 % der Patienten. Maximale Größe der Bestrahlungsfelder lag zwischen 8 x 8 cm und 10 x 10 cm</p> <p><u>Begleittherapie:</u> wurde nicht eingesetzt</p>
Borchers 2004	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> transperineale Implantationstechnik mit peripherer Beladung</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Jod<sup>125</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 145 Gy, bei einer maximalen Strahlungsdosis auf die Harnröhre von 250 Gy und Dosis auf 10 % der Rektumvorderwand auf 145 Gy begrenzt. Mediane Seed-Aktivität von 23,7 (14,8–26,6) MBq. Anzahl der Seeds 54 (23–79)</p> <p><u>Anästhesie:</u> Vollnarkose oder Spinalanästhesie</p> <p><u>Begleittherapie:</u> kein Einsatz einer Begleittherapie in Form von Hormontherapie oder zusätzlicher PST</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> radikale perineale Prostatektomie ohne Nervschonung. Einseitig nerverhaltende radikale perineale Prostatektomie bei Patienten mit dem Ziel eines Potenserhalts</p> <p><u>Begleittherapie:</u> keine neoadjuvante antiandrogene Therapie</p>
Bradley 2004	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Palladium<sup>103</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 115 Gy</p> <p><u>Begleittherapie:</u> alle Patienten wurden einer 8-monatigen neoadjuvanten Hormontherapie mit einem Antiandrogen und Finasterid unterzogen, die 2–3 Monate vor Beginn der BT begann</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> retropubische, blasenhalsschonende Technik, mit oder ohne Nerverhalt</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Keine Angaben</p>

Fortsetzung Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention

Studie	Brachytherapie	Vergleichsinterventionen
D'Amico 1998	<p><u>Brachytherapietechnik</u>: transperineale Implantationstechnik mit peripherer Beladung</p> <p><u>Verwendete Isotope</u>: Palladium<sup>103</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 115 Gy. Individuelle Seed-Aktivität lag im Bereich von 58–61 MBq, die Gesamtaktivität lag im Bereich von 1306–7189 MBq</p> <p><u>Begleittherapie</u>: zusätzliche neoadjuvante Hormontherapie bei 70 % (152) der Patienten. Einsatz eines LHRH-Analogen nach vorangegangener Therapie mit einem nichtsteroidalen Antandrogen, Behandlung für 7–10 Tage</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik</u>: radikale retropubische Prostatektomie</p> <p><u>Begleittherapie</u>: keine Angaben</p> <p><b>Perkutane Strahlentherapie</b></p> <p><u>Bestrahlungstechnik</u>: Verwendung einer 10MV-Photonen-konformalen Bestrahlung in Vier-Felder-Technik</p> <p>T1c-T2a und Gleason-Score 2–6: Prostatabestrahlung mit einem Rand von 1,5 cm/Gesamtdosis Median 66 Gy (Spannweite 66–70 Gy)/ Einzeldosen 2 Gy, ansonsten Bestrahlung der Prostata und Samenblasen mit einem Sicherheitsrand von 1,5cm/Gesamtdosis Median 45 Gy (45–50,4 Gy)/Boost im Bereich der Prostata mit einem 1,5 cm Sicherheitsaum mit Median 22 Gy (18–22 Gy) in 1,8–2,0 Gy Einzeldosen</p> <p><u>Begleittherapie</u>: keine Angaben</p>
D'Amico 2003	<p>Brachytherapietechnik: MRT-kontrollierte transperineale Technik mit transrektalem Ultraschall</p> <p><u>Verwendete Isotope</u>: keine Angaben</p> <p><u>Begleittherapie</u>: kein Einsatz einer Begleittherapie in Form von antiandrogener Therapie oder zusätzlicher PST</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik</u>: keine Angaben</p> <p><u>Begleittherapie</u>: kein Einsatz einer Begleittherapie in Form von Antiandrogener Therapie</p>
Davis 2001	<p><u>Brachytherapietechnik</u>: überwiegend periphere Beladungstechnik, initial homogene Beladung.</p> <p><u>Verwendete Isotope</u>: Palladium<sup>103</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 115 Gy</p> <p><u>Begleittherapie</u>: neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 50 % der Patienten</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik</u>: keine Angaben</p> <p><u>Begleittherapie</u>: neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 10 % der Patienten</p> <p><b>Perkutane Strahlentherapie</b></p> <p><u>Bestrahlungstechnik</u>: 3-D-konformale Strahlentherapie 15 oder 18 MV Photonen und Vier-Felder-Technik. Einbezug der Beckenlymphknoten bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Mediane Bestrahlungsdosis betrug 70 Gy bei 1,8–2,0 Gy täglich</p> <p><u>Begleittherapie</u>: neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 47 % der Patienten</p>

Fortsetzung Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention

Studie	Brachytherapie	Vergleichsinterventionen
Kupelian 2004	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> Behandlungskriterien basierten auf den Empfehlungen der American Brachytherapy Society</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Jod<sup>125</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 144 Gy (Task Group 43) und Palladium<sup>103</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 136 Gy (National Institute of Standards and Technology 1999 Guidelines)</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Kein Patient erhielt eine adjuvante antiandrogene Therapie, eine postoperative radikale Prostatektomie oder eine neoadjuvante antiandrogene Therapie länger als 6 Monate.</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> radikale retropubische Prostatektomie bei 97 %, perineale Prostatektomie bei 3 %, bilateral oder unilateral nerverhaltende Therapie bei 55 % der Patienten</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Kein Patient erhielt eine adjuvante antiandrogene Therapie, eine postoperative radikale Prostatektomie oder eine neoadjuvante antiandrogene Therapie länger als 6 Monate</p> <p><b>Perkutane Strahlentherapie &lt;72 Gy oder ≥72 Gy</b></p> <p><u>Bestrahlungstechnik:</u> bei &lt; 72 Gy Bestrahlung 5 Tage pro Woche mit Median der Gesamtdosis 68,4 Gy (Spannweite 63,0–83,0)/ bei ≥ 72 Gy Bestrahlung 5 Tage pro Woche mit Median der Gesamtdosis 78 Gy (Spannweite 72,0–83,0)</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Zusätzliche antiandrogene Therapie oder andere lokale Behandlungsformen waren auf eine Dauer ≤ 6 Monate beschränkt</p>
Lee 2001	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Jod<sup>125</sup> mit einer Verschreibungsdosis von 144 Gy</p> <p><u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante Androgen-Therapie (zur Volumenreduktion der Prostata vor dem Einsatz einer Brachytherapie) bei 25 % der Patienten</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> Nach Ermessen des Operateurs wurde für die radikale Prostatektomie eine nerverhaltende Therapietechnik eingesetzt</p> <p><u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 13 % der Patienten</p> <p><b>Perkutane Strahlentherapie:</b></p> <p><u>Bestrahlungstechnik:</u> 3-D-konformale Strahlentherapie 10 MV Photonen mit Bestrahlungsdosis 70,2 Gy (Median) mit einer Spannweite von 70,2–72 Gy in Vier-Felder-Technik. Keine Bestrahlung der Lymphknoten im Beckenbereich</p> <p><u>Begleittherapien:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 9 % der Patienten</p>

Fortsetzung Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention

<p>Sharkey 2005</p>	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> Seedaktivität von 1,4 Ci/Seed, CT-basierte Bestrahlungsplanung, transperineale Implantationstechnik mit peripherer Beladung unter Echtzeitkontrolle durch Ultraschall bei gleichzeitiger Setzung aller Nadeln, anästhesiegesteuerte Sedierung zur präoperativen Volumenbestimmung der Prostata  <u>Verwendete Isotope:</u> Pd<sup>103</sup>  <u>Begleittherapie:</u> Ca. die Hälfte der Patienten erhielt eine antiandrogene Therapie 3 Monate vor der Brachytherapie bzw. bis 2 Monate nach der Seedimplantation. Kein Patient dieser Gruppe erhielt eine zusätzliche Bestrahlungstherapie</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b>  <u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben  <u>Begleittherapie:</u> 3/4 der Patienten erhielten eine (neo)adjuvante antiandrogene Therapie über einen nicht näher bezeichneten Zeitraum</p>
<p>Talcott 2003</p>	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben  <u>Verwendete Isotope:</u> keine Angaben  <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben</p>	<p><b>Radikale Prostatektomie</b>  <u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben  <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben  <b>Perkutane Strahlentherapie:</b>  <u>Bestrahlungstechnik:</u> keine Angaben  <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben</p>
<p>Zelevsky 1999</p>	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> CT-basierte Bestrahlungsplanung, Einsatz von Durchleuchtung während der Brachytherapie zur Darstellung und Kontrolle der Nadelplatzierungen  <u>Verwendete Isotope:</u> Jod<sup>125</sup> mit einer Verschreibungsdosis von Minimum 140–160 Gy, Aktivität lag bei 45 mCi (Median) mit einer Spannweite von 32–77 mCi, Median Seed-Aktivität 0,70 mCi mit einer Spannweite von 0,5–0,92 mCi  <u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 11 % der Patienten, zwei Monate vor BT</p>	<p><b>Perkutane Strahlentherapie</b>  <u>Bestrahlungstechnik:</u> 6 koplanare Felder mit 15 oder 25 MV Photonen und einer täglichen Bestrahlungsdosis von 1,8 Gy, Gesamtdosis von 70,2 Gy (39 %), 75,6 Gy (43 %) und 81 Gy (2 %)  <u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante Hormontherapie zur Volumenreduktion der Prostata bei 17 % der Patienten</p>

Tabelle 8: Zusammengefasste Darstellung wesentlicher Patientencharakteristika zu Studienbeginn (vollständige Dokumentation in Anhang G)

Studie	Therapie	Patientenzahl		Alter	TNM Tumorstadium			Gleason-Score		PSA-Wert		Antian-drogene Begleit-therapie
		gesamt <sup>a</sup>	pro Gruppe		T1	T2	≥T3	≤6	≥7	≤10	>10	
		N	N		Jahre	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	ng/ml	
Beyer 2000	BT <sup>i</sup>	2.222	695	74 <sup>b</sup>	117 (17)	578 (83)	0	578 (84)	105 (16)	473 (69)	217 (31)	0
	PST <sup>j</sup>		1.527	74	290 (19)	1.238 (81)	0	1.139 (74)	397 (26)	697 (46)	813 (54)	0
Borchers 2004	BT	132	52	67 <sup>c</sup> (6,0)	23 (44)	39 (56)	0	52 (100)	0	6,6 <sup>c</sup> (2,6)		0
	RP <sup>k</sup>		42	65 (4,9)	19 (45)	23 (55)	0	42 (100)	0	6,6 (2,6)		0
Bradley 2004	BT	269	102	69 <sup>b</sup>	63 (64)	35 (35)	1 (1)	74 (83)	15 (17)	6,5 <sup>h</sup> (5,1–9,5)		102 (100)
	RP		60	60	46 (77)	13 (22)	1 (2)	37 (65)	20 (36)	5,3 (4,6–8,1)		--
D'Amico 1998	BT	1.872	66	--	15 (23)	51 (77)	0	53 (80)	13 (20)	42 (64)	24 (36)	0
	BT+HT		152	--	57 (38)	95 (63)	0	120 (79)	32 (21)	127 (84)	25 (17)	152 (100)
	RP		888	--	256 (29)	632 (71)	0	681 (77)	207 (23)	595 (67)	293 (33)	--
	PST		766	--	222 (29)	544 (71)	0	485 (63)	281 (37)	406 (53)	360 (47)	--
D'Amico 2003	BT	633	227	62 <sup>b</sup>	227 (100)	0	0	202 (89)	25 (11)	227 (100)	0	0
	RP		406	60	406 (100)	0	0	345 (85)	61 (15)	406 (100)	0	0
Davis 2001	BT	770	103	67 <sup>c</sup> (6,7)	84 (82)		19 (19)	5,8 <sup>c</sup> (0,9)		7,4 <sup>c</sup> (5,8)		52 (50)
	RP		220	65 (6,9)	154 (70)		66 (30)	6,0 (1,1)		9,3 (7,8)		22 (10)
	PST		188	69 (6,0)	109 (58)		79 (42)	6,5 (1,2)		16,7 (22,8)		88 (47)
Kupelian 2004	BT	2.991	950	70 <sup>d</sup>	512 (54)	438 (47)	0	723 (76)	227 (24)	689 (72)	261 (28)	225 (24)
	RP		1.034	63	500 (48)	534 (52)	0	765 (74)	269 (26)	743 (72)	291 (28)	175 (17)
	PST <sub>&lt;72</sub>		484	70	181 (38)	303 (63)	0	321 (66)	163 (34)	254 (52)	230 (47)	25 (5)
	PST <sub>&gt;72</sub>		301	68	144 (48)	157 (53)	0	173 (57)	128 (43)	183 (61)	118 (39)	118 (39)

Fortsetzung Tabelle 8: Zusammengefasste Darstellung wesentlicher Patientencharakteristika zu Studienbeginn (vollständige Dokumentation in Anhang G)

Studie	Therapie	Patientenzahl			TNM Tumorstadium			Gleason-Score		PSA-Wert		Antian-drogene Begleit-therapie N (%)
		gesamt <sup>a</sup>	pro Gruppe	Alter	T1	T2	≥T3	≤6	≥7	≤10	>10	
		N	N	Jahre	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	ng/ml	ng/ml	
Lee 2001	BT	90	44	67 <sup>c</sup> (49–79)	26 (59)	18 (41)	0	38 (86)	6 (14)	6,5 (1,3–13,5) <sup>c</sup>		11 (25)
	RP		23	61 (42–68)	19 (83)	4 (17)	0	16 (70)	7 (30)	6,2 (1,3–12,0)		3 (13)
	PST		23	69 (51–79)	12 (52)	11 (48)	0	11 (48)	12 (52)	8,1 (2,9–19,6)		2 (9)
Sharkey 2005	BT	1.077	869	72 <sup>f</sup> (48–93)	198 (23)	671 (77)	0	601 (71)	248 (29)	731 (84)	139 (16)	435 (50)
	RP		208	64 (28–79)	18 (9)	190 (91)	0	134 (65)	73 (35)	174 (84)	34 (16)	154 (74)
Talcott 2003	BT	410	80	64 <sup>c</sup> (42–76)	62 (78)	18 (22)	0	61 (76)	19 (24)	6,3 <sup>f</sup> (1,3–18,3)		--
	RP		129	60 (46–74)	97 (75)	32 (25)	0	65 (50)	65 (50)	8,3 (0,8–70,3)		--
	PST		182	69 (51–82)	137 (75)	46 (25)	0	87 (48)	95 (52)	11,2 (0,9–77,4)		65 (36)
Zelefsky 1999	BT	282	145	64 <sup>b</sup>	98 (68)	47 (32)	0	--	--	6,1 <sup>b</sup>		16 (11)
	PST		137	68	58 (42)	79 (57)	0	--	--	6,6		23 (17)
<i>In der Studie wird keine Differenzierung des Merkmals berichtet</i>							<i>f Angaben als Mittelwert mit Spannweite in Klammern</i>					
<i>a Gesamtzahl in die Studie eingeschlossener Patienten</i>							<i>h Angaben als Median mit Interquartilenbereich</i>					
<i>b Angaben als Median</i>							<i>i BT = Brachytherapie</i>					
<i>c Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern</i>							<i>j RP = Radikale Prostatektomie</i>					
<i>d Angaben als Mittelwerte</i>							<i>k PST = Perkutane Strahlentherapie</i>					
<i>e Angaben als Median mit Spannweite in Klammern</i>							<i>-- keine Angaben in der Publikation vorhanden</i>					

Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Qualitätsmerkmal					Beurteilung der biometrischen Qualität
	Konsequenter Patienteneinschluss	Irgendeine Art eines Versuchs der Verblindung	Berücksichtigung von Störgrößen teilweise/vollständig/Nein	Beschreibung des Patientenflusses	Begründung von evtl. Datenverlust	
Beyer 2000	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Nein	Nein	Grobe Mängel
Borchers 2004	Ja	Nein	Nein <sup>b</sup>	Nein <sup>c</sup>	-- <sup>c</sup>	Grobe Mängel
Bradley 2004	Ja	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
D'Amico 1998	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	-- <sup>d</sup>	Grobe Mängel <sup>e</sup>
D'Amico 2003	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	-- <sup>d</sup>	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Davis 2001	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Kupelian 2004	Ja	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Lee 2001	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	-- <sup>d</sup>	Leichte Mängel
Sharkey 2005	unklar	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Talcott 2003	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Zelevsky 1999	Ja <sup>a</sup>	Nein	Teilweise	Ja	Nein	Grobe Mängel
<p><i>a Wenn in der Studie ein Rekrutierungszeitraum dokumentiert wurde, wurde davon ausgegangen, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, auch wenn es in der Studie nicht explizit genannt wurde</i></p> <p><i>b Auf Grund der Vergleichbarkeit der Ausgangswerte wurde keine Confounderkontrolle durchgeführt. Die Vergleichbarkeit war für die Gruppe der nerverhaltend Operierten nicht gegeben</i></p>			<p><i>c Gemäß Aussage der Autoren kam es zu keinen Drop-outs (persönliche Kommunikation)</i></p> <p><i>d Es gab keinen Lost-to-follow-up</i></p> <p><i>e Überschneidung der Kaplan-Meier-Kurven, Qualität der Confounderkontrolle fraglich</i></p>			

### 5.3. Ergebnisse zu Therapiezielen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien nach Zielgrößen getrennt dargestellt.

#### 5.3.1. Gesamtüberleben

Keine der Studien war darauf angelegt, das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen. In Tabelle 10 sind die in den Studien berichteten Todesfälle zusammengestellt. In vier der elf Studien wurden aufgetretene Todesfälle erwähnt. Während in Beyer 2000 keine Aufschlüsselung der Todesfälle nach Therapiegruppen erfolgte, konnte diese bei Kupelian 2004 nur aus der Publikation von Potters et al. (2004) für einen Teil der Studienpopulation entnommen werden. Die Publikation von Kupelian et al. berichtete zwar die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, aber aus dieser kann nur eine geschätzte Mortalität nach sieben Jahren von ca. zehn Prozent abgelesen werden. Die Anzahl der Todesfälle unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen zu Ungunsten der Brachytherapie. Allerdings waren die Patienten in der Brachytherapiegruppe sieben Jahre älter im Vergleich zur Prostatektomiegruppe, was den Unterschied unter Berücksichtigung der altersspezifischen Mortalität US-amerikanischer Bürger [65] weitgehend erklären könnte. Bei den anderen zwei Studien (Borchers 2004, Sharkey 2005) kam es ausschließlich nach Brachytherapie zu Todesfällen. In der Studie von Sharkey 2005 verstarben nach Brachytherapie 62 Patienten und nach Prostatektomie 0 Patienten, ohne dass dies weiter hinterfragt worden wäre. Auch hier war der Altersunterschied zu den Prostatektomie-Patienten mit neun Jahren erheblich und könnte wiederum einen Großteil des Unterschieds erklären [65].

Letztlich lassen sich aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamt- oder krankheitsspezifische Überleben ziehen. Genauso wenig kann diesbezüglich eine Vergleichbarkeit abgeleitet werden, da keine der Studien erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert war.

Tabelle 10: Aufstellung berichteter Todesfälle

Studie	Anzahl Todesfälle (gesamte Fallzahl)				perkutane Strahlentherapie	mediane Beobachtungsdauer
	insgesamt	Brachytherapie	Prostatektomie			
Beyer 2000	16 (2.222) <sup>a</sup>	--	entfällt	--	--	3,8 Jahre
Borchers 2004	1 (132)	1 (52) <sup>b</sup>	0 (80)	entfällt	--	2,3 Jahre <sup>c</sup>
Kupelian 2004 <sup>d</sup>	--	--	--	--	--	4,7 Jahre
(Potters 2004 <sup>d</sup> )	94 (1.819)	54 (733)	25 (746)	15 (340)	--	4,8 Jahre
Sharkey 2005	62 (1.077)	62 (869) <sup>e</sup>	0 (208)	entfällt	--	3 Jahre
-- keine Angaben			<i>d Die beiden Publikationen berichten von überlappenden Patientenkollektiven, konkrete Angaben zu Todesfällen finden sich nur bei Potters 2004</i>			
<i>a Es wurden nur Todesfälle berichtet, die ursächlich auf ein Prostatakarzinom zurückzuführen waren</i>			<i>e Angaben aus dem Methodikteil der Studie entnommen, Angaben von Todesursachen liegen nicht vor</i>			
<i>b Tod durch Myokardinfarkt, ½ Jahr nach Therapie</i>						
<i>c Mittlere Beobachtungsdauer</i>						

### 5.3.2. Krankheitsfreies Überleben

Bei der Interpretation der im Text beschriebenen und in den Tabellen gegenübergestellten Ergebnisse aus den einzelnen Studien dieses Abschnitts sollte in Betracht gezogen werden, dass keine der Studien das Zielkriterium verblindet erhoben und alle wesentlichen, im Methodenteil definierten Störgrößen in der Auswertung berücksichtigt hat. Ferner besteht unter den vorliegenden Studien keine Übereinstimmung darin, wie ein PSA-Rezidiv definiert bzw. die Zeit bis zum Ereignis gemessen wurde. Nur eine Studie untersuchte nicht ausschließlich den Surrogatendpunkt PSA, sondern bezog einen klinischen Endpunkt in die Untersuchung mit ein. Die Ergebnisse zum PSA-rezidivfreien-Überleben werden hier wegen des Fehlens von Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zu diesem Aspekt dargestellt. Sie sind deshalb mit entsprechender Einschränkung zu betrachten. Auch unterscheiden sich die Studien in ihren Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patienten, in den eingesetzten technischen Varianten der jeweils betrachteten Therapieoptionen und nicht zuletzt in der Anwendung einer antihormonellen Begleitbehandlung. Letztere wird im Sinne einer Therapieconditionierung häufig als neoadjuvante Behandlung für ca. ein bis drei Monate vor Durchführung der Brachytherapie eingesetzt und teilweise als adjuvante Begleitbehandlung zeitlich begrenzt fortgesetzt. Hierdurch muss ein möglicher Behandlungseffekt ggf. auch dieser Maßnahme zugeschrieben werden.

In Summe schien eine quantitative Zusammenfassung der Resultate zum rezidivfreien Überleben mittels Meta-Analyse allein auf Grund der großen Unterschiede zwischen den Studien nicht adäquat.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Dabei wurden den Schätzwerten für Überlebenswahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten selbst berechnete 95%-Konfidenzintervalle zur Seite gestellt. Diese sollen die fehlende Präzision für Zeitpunkte lange nach Beobachtungsbeginn veranschaulichen. Typischerweise fußen Berechnungen von Überlebenswahrscheinlichkeiten für Zeitpunkte jenseits der medianen Nachbeobachtungsdauer auf überproportional weniger Personen unter Risiko. Insbesondere führen zensierte Daten zu einer Abnahme der Präzision, die aus dem Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Plots nicht unmittelbar zu entnehmen ist. Hinzu kommt, dass die meisten Autoren p-Werte nur für den aus der Gesamtheit der Daten resultierenden Gruppenunterschied berichten (z. B. Log-Rank-Test) und nicht für einzelne Zeitpunkte, bei denen dann ggf. die Präzisionsabnahme relevant wird.

Zusammenfassend lassen sich aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf die Verlängerung des rezidivfreien Überlebens ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Vergleichbarkeit abgeleitet werden, da keine der Studien entsprechend erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert war.

### Definition des Zielkriteriums

Die Wirksamkeit der untersuchten Behandlung wurde an der Zeitspanne bis zum Eintritt eines Rezidivereignisses gemessen. Alle Autoren erfassten hierzu den Biomarker PSA (Beyer 2000, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005, Zelefsky 1999). Allerdings unterscheiden sich die Studien darin, wie sie ein Rezidivereignis definierten:

- Fünf der sechs Studien zur Wirksamkeit verwendeten ausschließlich den PSA-Wiederanstieg nach einem vorgegebenen Algorithmus gemäß ASTRO-Konsensus-Empfehlung von 1997. Sie ließen dabei offen, wie mit klinisch in Erscheinung tretenden Rezidiven, die zeitlich vor dem PSA-Rückfall liegen, umzugehen sei.
- Eine der Studien ergänzte die Definition eines Rezidivs gemäß ASTRO-Konsensus-Empfehlung um Merkmale, die für ein klinisches Rezidiv sprechen, wie beispielsweise den Nachweis von Metastasen, Todesursache Prostatakarzinom, Beginn einer Hormonbehandlung oder einer anderweitigen Salvage-Therapie etc.

Einen Überblick über die verwendeten Definitionen gibt Tabelle 11, die daraus erwachsende Problematik wird in Abschnitt 5.2.2 dargestellt.

Das Zielkriterium PSA-rezidivfreies-Überleben kann keinem patientenrelevanten Endpunkt gleichgestellt werden, sondern soll einen solchen, beispielsweise das Auftreten von Metastasen oder den vorzeitigen Tod durch die Erkrankung, zeitlich vorwegnehmen. Ob dies gelingt, wie präzise und unter welchen Rahmenbedingungen, ist bislang unklar. Neben der unbestätigten Verlässlichkeit des PSA-Surrogat-Endpunkts sollte bei der Interpretation der Ergebnisse weiter beachtet werden, dass in den Studien für die Prostatektomie einerseits und die strahlentherapeutischen Verfahren andererseits prinzipiell unterschiedliche Definitionen angewendet wurden. Mehrheitlich wurde für die Strahlenbehandlungen eine flexible individuelle PSA-Schwelle als Rezidivkriterium festgelegt (gemäß ASTRO 1997). Für die Prostatektomie wurde im Gegensatz dazu durchgehend eine fixe, aber von Studie zu Studie unterschiedlich hohe Schwelle festgelegt (z. B. einmaliger Anstieg über 0,1 ng/ml oder 2 aufeinander folgende PSA-Anstiege über 0,2 ng/ml).

Tabelle 11: Unterschiedliche Definition und Messung eines Tumorrezidivs

Studie	Ein Rezidiv war gegeben, wenn ...	
	Strahlentherapie (BT/PT)	Radikale Prostatektomie (RP)
Beyer 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition nach ASTRO erfüllt</li> <li>• Beginn einer antiandrogenen Therapie</li> <li>• Positives Biopsieergebnis nach Therapie</li> <li>• Einmaliger PSA-Anstieg auf <math>\geq 10</math> ng/ml</li> <li>• Entwicklung von Fernmetastasen</li> <li>• Tod des Patienten auf Grund der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	Wurde nicht betrachtet
D'Amico 1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition nach ASTRO</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wie BT/PST</li> </ul>
D'Amico 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition nach ASTRO</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweisbarer postoperativer PSA-Wert <math>&gt;0,2</math> ng/ml</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>
Kupelian 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition nach ASTRO</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 konsekutive nachweisbare PSA-Werte <math>&gt;0,2</math> ng/ml</li> <li>• Der Zeitpunkt des PSA-Rezidivs entspricht dem Zeitpunkt des ersten nachweisbaren PSA-Wertes.</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>
Sharkey 2005	<p><b>Einmaliger Anstieg der PSA-Werte auf <math>&gt;1,5</math> ng/ml und eine positive Biopsie. Bei fehlendem positiven Biopsieergebnis, PSA-Anstieg auf <math>&gt;1,5</math> ng/ml, wenn der Wert über dem Ergebnis der vorherigen Messung lag.</b></p> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 ab Therapiebeginn</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmaliger Anstieg des PSA-Wertes auf <math>&gt;0,2</math> ng/ml</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>
Zelefsky 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition nach ASTRO</li> </ul> <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	Wurde nicht betrachtet

### Ergebnisse aus dem Vergleich Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie

In vier Studien wurden die beiden strahlentherapeutischen Verfahren miteinander verglichen (Beyer 2000, D'Amico 1998, Kupelian 2004, Zelefsky 1999). Keine von diesen war darauf ausgelegt, eine Gleichwertigkeit der Behandlungsverfahren nachzuweisen. Nur eine Studie (D'Amico 1998) legte dar, welcher Größenunterschied mit einer üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent nachweisbar gewesen wäre.

In allen Studien fand sich bezüglich des krankheitsfreien Überlebens, gemessen am PSA-Verlauf, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In zwei Studien (Beyer 2000, D'Amico 1998) wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen aufgeschlüsselt, die, wenn auch unterschiedlich definiert, so doch auf den gleichen Parametern

basierten (PSA vor Therapiebeginn, Gleason-Score, TNM-Tumorstadium). In beiden Studien wurden mit höherem Risiko für einen Rückfall signifikante Wirksamkeitsunterschiede beobachtet, die in beiden Fällen zu Ungunsten der Brachytherapie ausfallen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

**Beyer 2000** wertete als Rückfall der Erkrankung sowohl den Wiederanstieg des PSA gemäß ASTRO-Empfehlung als auch klinische Hinweise auf ein Rezidiv. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag erwartungsgemäß für beide Behandlungsgruppen zu beiden betrachteten Zeitpunkten (fünf und sieben Jahre nach Behandlung) erkennbar niedriger als in den Studien, die allein ein laborchemisches Rezidiv gemessen hatten. Die Studie konnte nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede der Rezidivraten zwischen den Behandlungsgruppen finden. Von allen Patienten überlebten ohne Rezidiv 71 Prozent der implantierten und 69 Prozent der perkutan bestrahlten Patienten (kein p-Wert berichtet). Aufgesplittet nach Subgruppen finden sich bei niedrigem und mittlerem Risiko keine, bei höherem Risiko statistisch signifikante Unterschiede: Erwähnenswerterweise fehlt bei den berichteten Ergebnissen in der dargestellten Risikosystematik die Gruppe mit dem höchsten zu erwartenden Risiko (PSA > 20 ng/dL und hohe Gleason-Scores). Die mediane Nachbeobachtungszeit unterschied sich zwischen den Gruppen mit 41 (perkutan Strahlentherapie) bzw. 51 (Brachytherapie) Monaten deutlich.

In ähnlicher Weise fand **D'Amico 1998** nur in höheren Risikogruppen statistisch signifikante Ergebnisse, die dann zu Ungunsten der Brachytherapie ausfielen. Hier wurden die beiden Strahlentherapieverfahren jeweils mit der Prostatektomie als Referenzverfahren verglichen, sodass aus den Ergebnissen nur ein indirekter Vergleich ableitbar ist. Das relative Risiko lag im Verhältnis zur Referenz für die Brachytherapie bei niedrigem Schweregrad der Erkrankung unbedeutend über 1. Für die mittleren und hohen Schweregrade errechneten die Autoren für die Brachytherapie ein um etwa den Faktor 3 höheres Rezidivrisiko. Die perkutane Strahlentherapie lag in den entsprechenden Risikogruppen jeweils gleichauf mit der Prostatektomie. Beim Vergleich der Brachytherapie als Monotherapie und der Brachytherapie in Kombination mit einer antihormonellen Therapie, fällt auf, dass die Kombination tendenziell zu besseren Ergebnissen führt.

In der Studie **Kupelian 2004** zeigte sich lediglich für die Subgruppe der mit einer niedrigen perkutanen Strahlendosis (<72 Gray) behandelten Patienten ein deutlicher Unterschied zu den übrigen Behandlungsgruppen.

Ziel der Untersuchung **Zelefsky 1999** war neben dem PSA-freien-Überleben auch die Betrachtung von Langzeitkomplikationen. Im gesamten Beobachtungszeitraum der Studie traten in beiden Gruppen zusammen 23 PSA-Rezidive auf, aus denen die Autoren eine 5-Jahresrezidivfreie-Überlebensrate für die Brachytherapie von 82 Prozent versus 88 Prozent für die perkutane Bestrahlung errechnen ( $p = 0,09$ ). Die mediane Nachbeobachtungszeit war im Sinne des Berichtsplans grenzwertig kurz und in beiden Gruppen ungleich, sodass die perku-

tan bestrahlten Patienten ein Jahr länger unter Beobachtung standen (mediane Nachbeobachtung: 24 Monate für BT, 36 Monaten für PST).

### **Ergebnisse aus dem Vergleich Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie**

Den vorliegenden Studien können vier direkte Vergleiche zwischen der Brachytherapie einerseits und der Prostatektomie andererseits entnommen werden (D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005). Keine der Gegenüberstellungen lässt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren erkennen.

Bei **D'Amico 2003** kam eine Variante der Brachytherapie zur Anwendung, die so genannte Teilbestrahlung der Prostata. Die 5-Jahres-Auswertung der PSA-Rezidive ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (93 % versus 95 %). Für die Beschränkung der Auswertung der Überlebenszeitdaten auf die Subgruppe derer, die eine minimale Nachbeobachtung von zwei Jahren aufwies, fand sich keine Begründung. Von 633 Studienteilnehmern gingen so nur 518 (82 %, eigene Berechnung) in die Auswertung ein. Das eingesetzte Isotop der Wahl wurde nicht benannt.

Bei **D'Amico 1998** fanden sich in der Patientengruppe mit niedrigem Risiko keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei mittlerem Risiko zeigte sich eine statistisch signifikante Unterlegenheit der Brachytherapie im Vergleich zur Prostatektomie (relatives Risiko 3,1). Stellt man diese Unterlegenheit der Monotherapie mit Seeds dem Ergebnis der Kombination aus Seeds und neoadjuvanter Hormontherapie gegenüber, führt die Kombination zu besseren Resultaten, so dass bei dieser kein signifikanter Unterschied zur Prostatektomie gefunden wurde.

Der Vergleich der Brachytherapie mit der Prostatektomie in der Studie **Kupelian 2004** zeigt für beide Betrachtungszeiträume 5 und 7 Jahre keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse aus der Untersuchung von **Sharkey 2005** fügen der Reihe nicht signifikanter Ergebnisse ein weiteres hinzu. Nach drei Jahren medianer Nachbeobachtungszeit wurde stratifiziert nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko ausgewertet. Das verwendete Cox-Proportional-Hazard-Modell ergab für die Behandlung mit Brachytherapie im Vergleich zur Prostatektomie ein statistisch nicht signifikant geringeres Risiko von relativ 0,79 (95%-KI 0,51–1,22,  $p = 0,338$ ). Es bleibt anzumerken, dass die radikal operierten Patienten im Schnitt neun Jahre jünger waren und hierfür die Ergebnisse nicht adjustiert wurden.

Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben

Studie	Endpunkt	Subgruppe	Zeitpunkt	Behandlungsverfahren			p-Werte <sup>b</sup>	
				BT <sup>a</sup>	RP <sup>a</sup>	PST <sup>a</sup>	BT/ RP	BT/ PST
Beyer 2000 <sup>c,j,p</sup>	PSA+ Klinik	alle	5 Jahre	71 % (65–77 %) <sup>d</sup>	--	69 % (64–74 %)	0,94	
		alle	7 Jahre	64 % (52–76 %)	--	60 % (50–70 %)		
	<u>Risiko gemäß Gleason-Score</u>							
		2–4	5 Jahre	78 % (68–88 %)	--	78 % (72–84 %)	0,65	
		5–6		74 % (67–81 %)	--	72 % (65–79 %)	0,53	
		7		49 % (31–67 %)	--	51 % (36–66 %)	0,12	
		8–10		28 % (1–55 %)	--	52 % (27–77 %)	0,04	
	<u>Risiko gemäß iPSA</u>							
		0–4	5 Jahre	87 % (79–95 %)	--	90 % (81–99 %)	0,47	
		4–10		76 % (68–84 %)	--	74 % (70–81 %)	0,76	
		10–20		53 % (34–72 %)	--	70 % (59–81 %)	0,001	
		>20		49 % (35–63 %)	--	51 % (44–58 %)	0,37	
	<u>Risiko gemäß TNM</u>							
	T1	5 Jahre	83 % (73–93 %)	--	78 % (72–84 %)	0,47		
	T2		67 % (60–74 %)	--	67 % (60–74 %)	0,89		
D'Amico 1998 <sup>p,e</sup>	PSA	<u>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score, TNM</u>						
		gering	3 Jahre	92 % (81–100 %) <sup>a</sup>	93 % (89–97 %)	94 % (86–100 %)	>0,25	>0,25
		Mittel <sup>f</sup>		33 % (6–59 %)	73 % (64–82 %)	75 % (63–88 %)	0,003	0,02
	gering	5 Jahre	88 % (57–100 %)	85 % (75–95 %)	89 % (49–100 %)	>0,25	>0,25	
D'Amico 2003 <sup>p</sup>	PSA	alle	5 Jahre	95 % (89–100 %)	93 % (84–100 %)	--	0,16	--
		alle	7 Jahre	90 % (80–99 %)	90 % (81–99 %)	--	0,16	--
Kupelian 2004 <sup>p,j</sup>	PSA	alle	5 Jahre	83 % (79–87 %)	81 % (78–84 %)	81 % (75–87 %) <sup>g</sup>	ns <sup>i</sup>	ns <sup>i</sup>
						51 % (43–59 %) <sup>h</sup>	--	--
		alle	7 Jahre	76 % (66–86 %)	76 % (71–81 %)	82 % (72–92 %)	--	--
					47 % (39–55 %)	--	--	
Sharkey 2005 <sup>p</sup>	PSA	<u>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score</u>						
		gering	5 Jahre	93 % (88–98 %)	92 % (81–100 %)	--	0,93	--
		mittel <sup>l</sup>		83 % (74–92 %)	72 % (55–89 %)	--	0,16	--
		hoch		59 % (34–84 %)	52 % (0–100 %)	--	0,10	--
		gering	6 Jahre	87 % (80–94 %)	92 % (75–100 %)	--	--	--
		mittel <sup>f</sup>		77 % (63–91 %)	72 % (46–98 %)	--	--	--
	hoch		40 % (5–75 %)	0 % <sup>k</sup>	--	--	--	
Zelefsky 1999 <sup>j</sup>	PSA	alle	5 Jahre	82 %	--	88 %	--	0,09
-- Keine Angaben in der Publikation				<i>e</i> Dargestellt wird nur die Brachytherapie als Monotherapie, die Ergebnisse der Kombination mit antihormoneller Therapie werden im Text beschrieben				
<i>J,P</i> Jod <sup>125</sup> , Paladium <sup>103</sup>				<i>f</i> TNM = T2b + 10ng/ml <iPSA ≤20 ng/ml + Gleason = 7				
<i>a</i> BT (Brachytherapie), RP (radikale Prostatektomie), PST (perkutane Strahlentherapie)				<i>g,h</i> Strahlendosis >72 Gray, ≤72 Gray				
<i>b</i> p-Werte aus Log-Rank-Test für den Gesamtzeitraum				<i>i</i> Aussage gemäß Beschreibung im Text unter Ausschluss der Subgruppe mit ≤72 Gy				
<i>c</i> Angaben aus Brachmann 2000 entnommen				<i>j</i> Entweder iPSA >10 ng/ml oder Gleason-Score ≥7				
<i>d</i> Die Schätzer und zugehörige Konfidenzintervalle wurden, sofern nicht in der Publikation berichtet, aus Angaben in den Kaplan-Meier-Kurven berechnet				<i>k</i> Zu diesem Zeitpunkt standen keine Personen unter Risiko				

### **5.3.3. Krankheitsbedingte Beschwerden**

Eine explizite Beschreibung von krankheitsbedingten Beschwerden fand sich in keiner der eingeschlossenen Studien. Weil die Lebensqualität sowohl durch krankheits- als auch therapiebedingte Beschwerden beeinflusst wird, gehen diese möglicherweise in die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen bzw. krankheitsspezifischen Lebensqualität mit ein.

### **5.3.4. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In fünf Studien wurden insgesamt 14 verschiedene Instrumente zur Messung der Lebensqualität und der Symptomausprägung mit insgesamt mehr als 54 Sub- und Summenskalen eingesetzt. Beschränkt auf jene, für die gemäß Abschnitt 4.3.2.2 ausreichend adjustierte Gruppenunterschiede berechnet wurden, verbleiben noch 39 Skalen aus zwölf Instrumenten, von denen eine einzige Skala in mehr als einer Studie beschrieben wird (eine Eigenentwicklung mitgezählt). Eine direkte Gegenüberstellung gleicher Skalen aus gleichen Instrumenten ist somit nur in einem Fall gegeben (siehe Tabelle 13). Die Vergleichbarkeit aller anderen Skalen aus der Vielzahl verschiedener Instrumente, die sich nach Anzahl und Inhalt aus unterschiedlichen Subskalen und Items zusammensetzen, ist kaum einschätzbar. Deshalb wird diesem Abschnitt eine Erläuterung der Problematik und deren Berücksichtigung in der Erstellung der Ergebnistabellen vorangestellt.

### **Problematik bei Vergleichen von Lebensqualitätsmessungen**

Im Unterschied zu objektiven Zielkriterien (im Sinne von physikalisch messbaren oder abzählbaren Größen) werden bei Untersuchungen zur Lebensqualität die Effekte einer Behandlung vom Patient selbst beurteilt (patient reported outcome), soweit sie vom Patienten erfahrbar sind. „Die Lebensqualität“ ist in diesem Zusammenhang kein präzise und kein einheitlich definierter Begriff, sondern wird aufbauend auf unterschiedlichen theoretischen Modellen mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen [66]. Die logische und auch praktische Konsequenz führt zu einer selten gegebenen Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener Instrumente, selbst wenn diese dem Namen nach das Gleiche zu messen vorgeben. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Teilmenge des Konstrukts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von zusätzlichem Interesse, die „krankheitsspezifische Lebensqualität“. Letztere fokussiert auf die Aspekte, die unmittelbar mit der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch eine bestimmte Erkrankung in Verbindung stehen. Während beispielsweise die Instrumente FACT-G, EORTC-C30, TAG oder SF-36 die gesundheitsbezogene Lebensqualität krankheitsspezifisch abbilden, zielen deren Erweiterungen auf spezielle Erkrankungen und deren Symptome. Im Rahmen dieses Berichts sind dies der FACT-P, EORTC-PR-25 und UCLA-PCI. Weil die Prostatakrebserkrankung typischerweise symptomarm verläuft, werden mit den „krankheitsspezifischen“ Instrumenten eher die „therapiespezifischen“ Symptome abgebildet. Dennoch wird in der Fortsetzung dieses Abschnitts, in Anlehnung an die in den Studien vorherrschende Nomenklatur, von „krankheitsspezifischer“ Lebensqualität zu lesen sein. Entgegen Untersuchungsergebnissen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die

anhand validierter Normdaten vergleichend bewertet werden können, liegen Referenzwerte für spezifische Erkrankungen für die Instrumente dieses Berichts nicht vor und sind wegen der Vielgestaltigkeit von Krankheitsbildern und deren dynamischen Verläufe auch nur schwer realisierbar. Umso mehr gewinnen die Messwerte vor Durchführung einer Behandlung als Bezugspunkt herausragende Bedeutung.

Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse wird weiterhin durch unterschiedliche Skalenbreiten, Polungen und Effektmaße erschwert. Das Spektrum der Skalenbreiten reicht von 35–108 Punkten – bei einigen Instrumenten entsprechen hohe Skalenwerte einer guten, bei anderen einer schlechten Lebensqualität. Die Ergebnisse der Gruppenunterschiede werden als absolute Differenz zweier Mittelwerte, als Odds Ratio, Regressionskoeffizient oder als bloßer p-Wert angegeben. Auch variiert das Bemühen, Ungleichgewichte in den Ausgangsdaten bei der Datenanalyse zu berücksichtigen, sodass es nicht sinnvoll erschien, die Effektschätzer tabellarisch aufzulisten.

Um hier dennoch im Sinne einer übersichtlichen Informationsverdichtung die Studienergebnisse gegenüberzustellen, erschien es angebracht, die Ergebnisse in folgender Weise aufzubereiten:

- (1) Skalen verschiedener Instrumente mit ähnlichen oder gleichen Zielsetzungen wurden zu wesentlichen Kategorien der Lebensqualität zusammengefasst (siehe Tabelle 14).
- (2) Die in den Instrumenten zur Erfassung von Lebensqualität gefundene Vermischung von bewertenden und berichtenden Symptomskalen wurde aufgetrennt: Skalen, die eine Wertung der Betroffenen enthalten und so die Lebensqualität unmittelbar abbilden, wurden den Kategorien der Lebensqualität zugewiesen. Die bloße Erfassung von Symptomen oder Hinweisen auf eine veränderte Funktion von Organsystemen wurde den Kategorien für Organfunktion/Symptome zugeteilt, soweit sie auf der Berichterstattung des Patienten beruhen. Die unerwünschten Effekte, die nicht zur Beurteilung der Lebensqualität oder nicht durch den Patienten selbst erhoben wurden, werden in einem separaten Abschnitt abgehandelt (5.3.5).
- (3) Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wurden zum Dritten die Gruppendifferenzen anhand der in den Publikationen berichteten oder ersatzweise selbst berechneten p-Werte auf fünf Kategorien heruntergebrochen, die gleichzeitig die Richtung des Effekts veranschaulichen. In diesem Sinne wird der Unterschied zwischen zwei Behandlungsoptionen A und B dargestellt als:
  - Therapie A weder besser noch schlechter als B (Symbolik:  $A \diamond B$ )
  - Therapie A im Trend besser als B ( $A > B$ ) oder A im Trend schlechter als B ( $A < B$ )
  - Therapie A signifikant besser als B ( $A \gg B$ ) oder A signifikant schlechter als B ( $A \ll B$ )

Diese Einteilung orientiert sich an der Irrtumswahrscheinlichkeit bezüglich Ablehnung der Null-Hypothese (es gibt keinen Unterschied zwischen den Verfahren): Die Einteilung in die

Kategorien „signifikant unterschiedlich“, „im Trend unterschiedlich“, „weder besser noch schlechter als die Vergleichsgruppe“ entspricht p-Werten von  $p \leq 0,05$ ,  $0,05 < p \leq 0,20$ ,  $p > 0,20$ . Dabei spielt es keine Rolle, welches Signifikanzniveau die Studie selbst zu Grunde legte. Wurde in einer Studie, beispielsweise als Folge der Adjustierung für multiples Testen, ein Ergebnis mit einem p-Wert von  $<0,05$  als nicht signifikant berichtet, wird es in den entsprechenden Tabellen dieses Berichts als signifikant bezeichnet und mit Fußnote gekennzeichnet (betrifft Tabelle 15, Tabelle 16). Der Bereich von  $>0,05$  bis  $\leq 0,20$  zur Darstellung eines Trends erschien geeignet, Unterschiede in einer nennenswerten Größenordnung zu erkennen, wohl wissend, dass für eine genaue Bewertung des Trends die Kenntnis der zu Grunde liegenden Fallzahl und die Varianz der Daten in Betracht gezogen werden müssen. Details zu den in den Studien berichteten Ergebnissen sind im Anhang H zu finden.

#### **5.3.4.1. Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Diesbezüglich kamen vier Instrumente in drei Studien zum Einsatz (SF-36, FACT-G, E-ORTC-C30, TAG). Von keinem der verwendeten Instrumente werden Ergebnisse der gleichen Skalen berichtet (siehe Tabelle 13). In allen drei Studien wird die Prostatektomie als Behandlungsoption betrachtet, in einer der Studien zusätzlich die perkutane Strahlentherapie. Einen Überblick über die Ergebnisse geben Tabelle 15 und Tabelle 16. Der Summenscore TOI (Trial Outcome Index) aus der Studie Lee 2001 wird nicht dargestellt, wohl aber seine zwei Komponenten (FACT-G, FACT-P) in den entsprechenden Kategorien. Die nicht zusammengefassten Studienergebnisse sind in den Tabellen im Anhang H dokumentiert. In den weiteren Ausführungen dieses Abschnitts werden die Ergebnisse aus der Sicht der Brachytherapie beschrieben.

#### **Im Überblick**

Betrachtet man die Gesamtheit der Ergebnisse zu den Aspekten der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, lassen diese für den Betrachtungszeitraum 1–2½ Jahre nach der Behandlung keine Überlegenheit der Brachytherapie über deren Alternativen Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie erkennen. Sie schneidet weder schlechter noch besser ab.

#### **Kategorien im Einzelnen**

Alle drei der in Frage kommenden Studien (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001) finden zu sämtlichen hier dargestellten Kategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliches Wohlbefinden“, „Emotionales Wohlbefinden“, „Soziales Wohlbefinden“, „Änderung der Gesundheit im Vergleich zum Vorjahr“, „Mentales Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Schmerz“) übereinstimmend keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Als Behandlungsalternativen zur Brachytherapie wurden die Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie betrachtet.

#### **5.3.4.2. Krankheitsspezifische Lebensqualität**

In vier Studien wurden fünf Instrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt (UCLA-PCI, FACT-P, EORTC-PR25, Fear of Recurrence, Eigenentwicklung). Für keines der verwendeten Instrumente wurden gleiche Skalen in den verschiedenen Studien berichtet. In allen vier Studien wurde die Prostatektomie als Behandlungsoption betrachtet, davon zweimal im Vergleich mit einer nervenschonenden Technik (Borchers 2004, Talcott 2003). Zusätzlich waren die perkutane Strahlentherapie bei Davis 2001 und kontrolliertes Zuwarten bei Talcott 2003 direkte Vergleichstherapien. Die Ergebnisse nach nervenerhaltender Behandlung und die Vergleiche mit der Gruppe kontrolliertes Zuwarten werden hier nicht dargestellt, weil in beiden Fällen dafür keinerlei Störgrößenkontrolle erfolgte, obwohl sich die Ausgangswerte diesbezüglich auffällig unterschieden.

#### **Im Überblick**

Die vier Studien zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (Borchers 2004, Davis 2001, Lee 2001, Talcott 2003) zeigen in ihrer Gesamtschau eine Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie bezüglich der Potenerhaltung und in einer Studie auch für die Harninkontinenz. Mit Ausnahme eines globalen Summenscores wird gegenüber der perkutanen Strahlentherapie kein Unterschied erkennbar. Das Ergebnis des Summenscores aus der Studie Lee 2001 zeigt die perkutane Strahlentherapie im Vorteil.

#### **Kategorien im Einzelnen**

In der Kategorie Beeinträchtigung der Sexualität zeigen alle drei Studien übereinstimmend eine statistisch signifikante Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie. Die eine Studie, die als weitere Behandlungsoption die perkutane Bestrahlungstherapie untersucht hatte, findet für diesen Vergleich keinen Unterschied (Davis 2001).

Ergebnisse zur Kategorie obstruktive und irritative Symptome finden sich in einer Studie ohne Unterschied zur Alternative Operation.

In der Kategorie Beeinträchtigung durch Harninkontinenz wird in einer Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit der Brachytherapie zur radikalen Prostatektomie erkennbar.

Bei der Beeinträchtigung durch Störungen des Enddarms zeigt der Vergleich der Brachytherapie sowohl mit der Prostatektomie als auch mit der perkutanen Strahlentherapie keinen erkennbaren Unterschied.

Geht man der Frage nach, ob die Angst vor einem Krankheitsrückfall beeinflusst wird, lässt sich kein statistisch gesicherter Unterschied zu den beiden anderen Behandlungsverfahren erkennen (Davis 2001). Lediglich als Trend scheinen sich seedimplantierte Patienten weniger Sorgen um einen Krankheitsrückfall zu machen als perkutan strahlentherapierte Patienten.

In einer Studie wurde bezüglich des krankheitsspezifischen Instruments FACT-P lediglich der zusammenfassende Gesamtscore berichtet, der keinen statistisch bedeutsamen Unterschied

zwischen Seedimplantation und Prostatektomie erkennen ließ. Die perkutane Strahlentherapie erwies sich in diesem Score als statistisch signifikant der Brachytherapie überlegen.

#### **5.3.4.3. Funktion und Symptome**

In vier Studien (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001, Lee 2001) wurden Instrumente eingesetzt, die gezielt oder im Rahmen von Lebensqualitätsbefragungen krankheits- bzw. therapiebedingte Symptome und Einschränkungen von Organfunktionen erfassten, ohne dabei eine Bewertung dieser Symptome durch den Patienten zu erfragen (AUA-SI, Subskalen des SF-36/EORTC-C30/UCLA-PCI). Aus der Studie Lee 2001 konnten hierzu keine Ergebnisse entnommen werden, weil für den hier interessierenden Zwischengruppenvergleich nur ein, wenn auch signifikanter, globaler p-Wert im Rahmen einer Kovarianzanalyse berichtet wurde. Verglichen wurde in jeder der drei Studien mit der Prostatektomie und zusätzlich einmal mit der perkutanen Strahlentherapie.

#### **Im Überblick**

In der Gesamtbetrachtung der drei Studien (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001) zeichnet sich, ähnlich wie dies zuvor für die krankheitsspezifische Lebensqualität berichtet wurde, eine Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie bezüglich der Impotenz- und Harntraktsymptomatik ab. Die Ergebnisse zu den Symptomkategorien Enddarmfunktion und körperliche Funktion zeigen keinen Unterschied zur Prostatektomie, wohl aber zur Strahlentherapie, die in beiden Kategorien der Brachytherapie unterlegen scheint (eine Studie). Für eine Wertung der Harntraktsymptome liegen nur die Ergebnisse aus einer Studie vor, die keinen signifikanten Unterschied, aber einen Trend zu Gunsten der Prostatektomie zeigt.

#### **Kategorien im Einzelnen**

Zur Kategorie Sexualfunktion liegen Daten aus zwei Studien vor (Bradley 2004, Davis 2001), von denen eine eine signifikante Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie gefunden hat, die andere Studie dies als Trend bestätigt. Im Vergleich der Strahlenbehandlungsverfahren untereinander zeigt sich hier kein Unterschied (1 Studie).

Bezüglich der Harntraktsymptomatik liegen Ergebnisse aus nur einer Studie vor (Bradley 2004), die einen die Prostatektomie favorisierenden Trend aufzeigen. Zwar untersuchte die Studie diese Symptomatik aufgeschlüsselt nach irritativen und obstruktiven Symptomen, jedoch werden im Ergebnisteil der Publikation die Resultate für diese Skalen ohne weitere Begründung zu anderen Zeitpunkten dargestellt, als dies im Methodenteil der Publikation für alle Zielgrößen festgelegt worden war, sodass letztlich nur der Summenscore des AUA-SS in der Kategorie „Harntraktsymptome“ berichtet wird.

Beide Studien zur Harninkontinenz (Bradley 2004, Davis 2001) zeigen übereinstimmend eine statistisch signifikant ausgeprägtere Symptomatik bei der Prostatektomie, wohingegen die Strahlentherapie ähnliche Ergebnisse liefert wie die Brachytherapie (1 Studie).

Die Ergebnisse aus zwei Studien zur Funktion des Enddarms (Bradley 2004, Davis 2001) zeigen keinen Unterschied zur Prostatektomie. Eine Studie sieht die Brachytherapie im Vorteil verglichen mit der Strahlentherapie.

Alle drei Studien, welche körperliche Funktionsparameter (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001) erfragten, fanden keinen Unterschied zur Prostatektomie. Die perkutane Bestrahlung wird nur einmal untersucht und lieferte schlechtere Ergebnisse als die Brachytherapie.

Tabelle 13: In den Studien enthaltene Lebensqualitäts- und Symptomskalen, für die ausreichend adjustierte Gruppenunterschiede berichtet wurden

Instrument	Skala	Studien				
		Bor- chers 2004	Brad- ley 2004	Davis 2001	Lee 2001	Tal- cott 2003
SF36 (RAND Short Form 36)	Physical Function			ja		
	Role Limitation/Physical			ja		
	Bodily Pain			ja		
	General Health			ja		
	Energy/Fatigue			ja		
FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)	Physical Well-Being (PWB)		ja		--	
	Social/Family Well-Being (SFWB)		ja		--	
	Emotional Well-Being (EWB)		ja		--	
	Functional Well-Being (FWB)		ja		--	
	Total		ja		--	
FACT-P (FACT-Prostate Cancer Subscale)	Prostate Cancer Subscale (PCS)				ja <sup>a</sup>	
	Trial Outcome Index (TOI)				ja <sup>a</sup>	
EORTC-C30 (European Organisation for Research and Cancer Therapy)	Global Quality of Life	ja				
	Physical Functioning	ja				
	Role Functioning	ja				
	Emotional Functioning	ja				
	Cognitive Functioning	ja				
	Social Functioning	ja				
	Sexual Functioning	ja				
EORTC-PR25 (Ergänzung zu C30 zu Prostatakarzinom)	Sexual Function	ja				
TAG (Technology Assessment Group)	Life			ja		
	Family			ja		
AUA-SI (IPSS) (American Urological Associa- tion Symptom Score)	Total Symptom Score		ja	ja	ja <sup>a</sup>	
	Obstructive		ja			
	Irritative		ja			
UCLA-PCI (University of California Los Angeles Prostate Cancer Index)	Bowel Function			ja		
	Bowel Bothersomeness			ja		
	Sexual Function			ja		
	Sexual Bothersomeness			ja		
	Urinary Function			ja		
	Urinary Bothersomeness			ja		
Eigenentwicklung (validiert)	Urinary Incontinence					ja
	Urinary Obstruction/Irritation					ja
	Bowel Function					ja
	Sexual Function					ja
Fear of Recurrence	Fear of Recurrence			ja		
Urinary Function Questionnaire	Urinary Function		ja			
Brief Sexual Function Inventory	Sexual Function		ja			
<i>a Für den beschriebenen 3-Gruppen-Vergleich wurden nur globale p-Werte berichtet</i>						
<i>Markierung der übereinstimmend berichteten Skalen</i>						

Tabelle 14: Zuordnung von Skalen verschiedener Instrumente zu den in den in den nachfolgenden Tabellen dargestellten Kategorien der Lebensqualität (Tabelle beidseitig)

		Bewertung									
		Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität					Krankheitsspezifische ...				
		Gesamt-score	Körperliches Wohlbefinden	Emotionales Wohlbefinden	Soziales Wohlbefinden	Gesundheit im Allgemeinen	Mentales Wohlbefinden	Gesamt-score	Beeinträchtigung durch sexuelle Störungen	Beeinträchtigung d. Harntraktstörungen (obstr./irritativ)	Beeinträchtigung durch Harninkontinenz
SF36			Role Physical	Role Emotional	Social Function	General Health					
		1 <sup>a</sup>	1	1	1	1					
FACT		FACT-G	PWB Physical Wellbeing	EWB Emotional Wellbeing	SFWB Social/family Wellbeing	FWB Functional Wellbeing		FACT-P			
		1	1	1	1	1		1			
UCLA-PCI									Sexual Bother-someness	Urinary Bother-someness	
									1	1	
EORTC			Role	Emotional	Social		Cognitive		Sexual Functioning		
			1	1	1		1		1		
SONS-TIGE		TAG Life							Eigenentwicklung Sexual Function	Eigenentwicklung Urinary Obstructive/Irritative	Eigenentwicklung Urinary Incontinence
		1							1	1	1
STUDIEN		Bradley <sup>b</sup> Davis	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley	Borchers	Lee	Davis Borchers Talcott	Davis Talcott	Talcott

a Die Zahl unter den Kästchen gibt die Anzahl von Studien wieder, die diese Skala berichten

b Kurzbezeichnung der Studien, welche die in der gleichen Spalte dargestellten Skalen verwendet haben

Fortsetzung der Tabelle 14, linke Seite

Berichterstattung										
...Lebensqualität				Funktion/Symptome						
Beeinträchtigung durch Enddarmstörungen	Angst vor Rückfall	Schmerz	Vitalität	Sexualfunktion	Harntrakt-symptome	Irritative Symptome	Obstruktive Symptome	Inkontinenz-symptome	Darmfunktion	Körperliche Funktion
		Pain	Energy/ Fatigue							Physical Function
		1	1							1
Bowel Bother-someness				Sexual Function				Urinary Function	Bowel Function	
1				1				1	1	
										Physical (Functioning)
										1
Eigenentwicklung Bowel problems	FOR Fear of Recur- rence			Brief Sexual Function Inventory	AUA-SS (=IPSS)	AUA-SS AUA-I (irritative)	AUA-SS AUA-O (osbtructi ve)			
1	1			1	2	1	1			
Davis Talcott	Davis	Davis	Davis	Davis Bradley	Bradley Davis	Bradley	Bradley	Davis	Davis	Davis Borchers

Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität (Tabelle beidseitig: Dargestellt werden die Therapieauswirkungen auf wichtige Kategorien der Lebensqualität als semiquantitative Rangfolge. Umfassende Darstellung der Einzelergebnisse siehe Anhang H)

Studie	Zeitpunkt der Befragung	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Gesamt-score	Körperliches Wohlbefinden	Emotionales Wohlbefinden	Soziales Wohlbefinden	Gesundheit im Allgemeinen	Mentales Wohlbefinden
Borchers 2004	12 Monate	BT < RP <sup>a,b</sup>	BT < RP	BT < RP <sup>c</sup>	BT < RP	--	BT < RP
Bradley 2004	24 Monate	BT < RP <sup>d</sup>	BT < RP <sup>d</sup>	--	BT < RP <sup>d</sup>	--	--
Davis 2001	22–30 Monate	BT >> RP (BT < PST)	(BT < RP) (BT < PST)	--	--	(BT < RP) (BT < PST)	--
Lee 2001	1 Monat	--	--	--	--	--	--
Talcott 2003	24 Monate	--	--	--	--	--	--

-- Keine Angaben in der Publikation  
 () p-Werte wurden in der Originalpublikation nur qualitativ berichtet, sodass hier kein Trend ablesbar war  
 a Abkürzungen: BT = Brachytherapie, RP = Radikale Prostatektomie, PST = Perkutane Strahlentherapie  
 b Vergleichssymbole: „<<“ schlechter als, „>>“ besser als, „<>“ weder besser noch schlechter, „<“ im Trend schlechter, „>“ im Trend besser. Die Rangfolge ergibt sich aus den p-Werten der Effektschätzer  
 c Der Wert verfehlte in der Publikation im globalen Kruskal-Wallis-Test das Signifikanzniveau von 0,05 und wurde anschließend in der paarweisen Testung ohne Adjustierung signifikant getestet (p=0,03)  
 d p-Wert wurde aus den Angaben in der Publikation selbst berechnet

Tabelle 16: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen

Studie	Zeitpunkt der Befragung	Organfunktion/Symptome				
		Sexualfunktion	Harntrakt-symptome	Inkontinenz-symptome	Enddarm-funktion	Körperliche Funktion
Borchers 2004	12 Monate	--	--	--	--	BT < RP <sup>a,b</sup>
Bradley 2004	24 Monate	BT > RP <sup>c</sup>	BT < RP <sup>d</sup>	BT >> RP	BT < RP	BT < RP <sup>d</sup>
Davis 2001	22–30 Monate (BT 22, RP 38, PST 30 Monate)	BT >> RP (BT < PST)	-- <sup>e</sup>	BT >> RP (BT < PST)	(BT < RP) BT >> PST	(BT < RP) BT >> PST

-- Keine Angaben in der Publikation  
 () p-Werte wurden in der Originalpublikation nur qualitativ berichtet, sodass hier kein Trend ablesbar war  
 a Abkürzungen: BT = Brachytherapie, RP = Radikale Prostatektomie, PST = Perkutane Strahlentherapie  
 b Vergleichssymbole: „<<“ schlechter als, „>>“ besser als, „<>“ weder besser noch schlechter, „<“ im Trend schlechter, „>“ im Trend besser. Die Rangfolge ergibt sich aus den p-Werten der Effektschätzer  
 c Es werden auch 12 u. 36 Monatsdaten angegeben, von denen bei 12 Monaten der Unterschied signifikant berichtet wird  
 d Signifikanz wurde aus den Angaben in der Publikation selbst berechnet  
 e Es wurden nur nicht adjustierte Werte für AUA-SS berichtet

Fortsetzung der Tabelle 15, linke Seite

Krankheitsspezifische Lebensqualität							
Schmerz	Vitalität	Gesamt-score	Beeinträchtigung durch sexuelle Störungen	Beeinträchtigung d. Harntraktstörungen (obstr./irritativ)	Beeinträchtigung durch Harninkontinenz	Beeinträchtigung durch Enddarmstörungen	Angst vor Rückfall
--	--	--	BT>>RP	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--
(BT <> RP) (BT <> PST)	(BT <> RP) (BT <> PST)	--	BT >> RP (BT <> PST)	(BT <> RP) (BT <> PST)	--	(BT <> RP) (BT <> PST)	(BT <> RP) BT >> PST
--	--	BT <> RP BT << PST	--	--	--	--	--
--	--	--	BT >> RP	--	BT >> RP	--	--

### 5.3.5. Unerwünschte Therapienebenwirkungen und Komplikationen

In diesem Abschnitt werden Symptome, Nebenwirkungen und Komplikationen beschrieben, die in der Regel nicht vom Patienten selbst berichtet wurden. Erfahrungen der Patienten zu unerwünschten Behandlungseffekten, wie sie beispielsweise erfasst wurden, um die Lebensqualität zu messen, sind im Abschnitt 5.3.3 dargestellt.

In den meisten der elf Studien dieses Berichts wurden unerwünschte Therapieeffekte nicht konkret beschrieben. Lediglich zwei Studien (Borchers 2004, Zelefsky 1999) berichteten neben anderen Zielkriterien auch über therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. In Tabelle 17 sind die unerwünschten Therapieeffekte zusammengestellt.

#### Im Überblick

Im Vergleich der strahlentherapeutischen Verfahren untereinander tendieren die Nebenwirkungen unter Brachytherapie dazu, verzögert aufzutreten und im Bereich des Harntrakts die der perkutanen Bestrahlung an Schweregrad zu übertreffen. Im Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie zeigt jedes der beiden Verfahren (1 Studie) typische Nebenwirkungs- und Komplikationsmuster. Für die Prostatektomie wurden seltener, aber schwerwiegendere Komplikationen beobachtet, während diese bei der Brachytherapie weniger schwerwiegend, aber häufiger an Zahl auftraten.

#### Die zwei Studien im Einzelnen

Borchers 2004 beschreibt Effekte der radikalen Prostatektomie in einem nicht näher definierten Zeitfenster rund um die Operation. Für die Brachytherapie werden die Effekte 4–6 Wochen nach erfolgter Behandlung erfasst. Bei Letzterer werden häufiger, aber weniger schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen berichtet: In 1/3 der Fälle wurde in besagtem Zeitraum ein vermehrter Harnrang beobachtet. Harnverhalt trat in neun Prozent, blutiger Urin in vier Prozent und vermehrter Stuhldrang in sieben Prozent der Fälle auf. Infolge eines Harnverhalts musste bei einem Patienten operativ eingeschritten werden. Nach einer Radikalooperation wurden an Häufigkeit seltenere, aber schwerwiegendere Effekte beschrieben: Bluttransfusionen (3 %), Entwicklung von Wundinfektionen (3 %), Rhabdomyolyse (1 %), Neuropaxie (3 %), Harnverhalt (4 %). Angaben zur statistischen Unsicherheit liegen nicht vor.

Zelefsky 1999 verglich die Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie hinsichtlich spät auftretender Strahlenschäden, basierend auf der Klassifikation der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG). In dieser Studie kam es bei der Brachytherapie verstärkt zur Ausbildung von Komplikationen des Harntrakts. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf Jahren eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, lag für Brachytherapiepatienten mit zwölf Prozent versus zwei Prozent signifikant höher als bei Patienten mit perkutaner Bestrahlung ( $p < 0,0002$ ). Das Risiko für eine Spätkomplikation ab Grad 2 (von 4) erwies sich für Patienten der Brachytherapie-Gruppe

Tabelle 17: Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und Komplikationen

Studie	Anzahl Patienten mit Komplikationen/ Anzahl eingeschlossener Patienten		Komplikationen			
	Brachy- therapie	Vergleichs- intervention	Art der Komplikation	Häufigkeit der Komplikation (%) <sup>a</sup>		
				Brachy- therapie	Prosta- tektomie	Perkutane Strahlen- therapie
Borchers 2004	* / 52	* / 80 RP untergliedert in RP+NS <sup>c</sup> 38 RP 42	Bluttransfusionen	-	2 (3) <sup>b</sup>	
			Wundinfektionen	-	2 (3) <sup>b</sup>	
			Hämatome	-	2 (3) <sup>b</sup>	
			Rhabdomyolyse	-	1 (1) <sup>b</sup>	
			Neuropraxie	-	2 (3) <sup>b</sup>	
			Harnverhalt	4 (9)	3 (4) <sup>b</sup>	
			Harndrang	15 (33)	- <sup>b</sup>	
			Strangurie	6 (13)	- <sup>b</sup>	
			Dranginkontinenz	3 (7)	- <sup>b</sup>	
			Stuhldrang	3 (7)	- <sup>b</sup>	
			Hämaturie	2 (4)	- <sup>b</sup>	
			Chirurgische Nachbehandlung	1 (2)	0 (0) <sup>b</sup>	
Zelefsky 1999 <sup>d</sup>	* / 145	* / 137 PST	<u>Komplikationen des Harntrakts</u>			
			akut Grad 1	-		80 (58)
			akut Grad 2	-		57 (42)
			akut Grad 3 (Harnverhalt)	5 (3)		-
			akut Grad 4	-		-
			spät Grad 1	90 (62)		124 (91)
			spät Grad 2	45 (31)		11 (8)
			spät Grad 3 (Strikturen)	10 (7)		2 (1)
			spät Grad 4	-		-
			Rekatheterisierung	5 (3)		0 (0)
			<u>Komplikationen des Rektums</u>			
			akut Grad 1	-		118 (86)
			spät Grad 0-1	139 (96)		157 (94)
			spät Grad 2 (rektale Blutungen)	6 (4)		10 (6)
			spät Grad 3	-		-
			spät Grad 4	-		-
			<u>Komplikationen der Sexualfunktion<sup>e</sup></u>			
			Impotenz	28 (21)		32 (32)
* Keine Angabe in der Publikation dazu enthalten, es wurden die Komplikationen gezählt						
a Innerhalb der Kategorien werden Doppelnennungen von Patienten vermieden; Doppelnennungen zwischen den Kategorien sind auf Grund der Darstellung in den Publikationen nicht auszuschließen						
b Zusammengefasste Ergebnisse aus den Gruppen RP und RP+NS						
c Radikale Prostatektomie mit nervenschonender Technik						
d Eine genaue Beschreibung der Schweregrade und der damit in Verbindung stehenden Komplikationen wurde in der Publikation Zelefsky 1999 nicht gegeben						
e Bezogen auf Patienten mit normaler Potenz vor der Behandlung (Brachytherapie: 132, perkutane Strahlentherapie: 101)						

in einem Cox-Proportional-Hazard-Modell als ca. 7-fach höher (Hazard Ratio: 7,19, 95%-KI: 6,52–7,86). Von der Entwicklung eines akuten Harnverhalts mit der Notwendigkeit einer Rekatheterisierung waren ausschließlich Patienten nach einer Brachytherapie betroffen (3 %).

Die Ausbildung leichter akuter gastrointestinaler Komplikationen (Grad 1) wurde nur nach perkutaner Strahlentherapie berichtet, wohingegen späte Komplikationen, wie beispielsweise rektale Blutungen, in beiden Gruppen ähnlich häufig auftraten.

Ohne statistische Signifikanz erwies sich der Unterschied erektiler Dysfunktionen, die nach fünf Jahren einen Anteil von 43 Prozent bei perkutan bestrahlten versus 53 Prozent bei brachytherapierten Patienten erreichten. Im Unterschied zur Dysfunktion zählte die Zahl der impotenten Patienten in der Gruppe der perkutan bestrahlten 32 Prozent und 21 Prozent in der Gruppe der Brachytherapie. Entsprechende Angaben zur Irrtumswahrscheinlichkeit sind nicht genannt. Wie bereits in der Studienbeschreibung erwähnt (siehe 5.2.3), wird die Vergleichbarkeit der so genannten „späten Komplikationen“ durch die ungleiche Zuordnung der Ereignisse in die Kategorien „spät“ und „akut“ erschwert.

### **5.3.6. Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten**

In den eingeschlossenen Studien waren keine Angaben zur Dauer und Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts bei einzelnen Therapiemethoden zu finden. Lediglich in einer Studie (Beyer 2000) wurde im Rahmen der Interventionsbeschreibung über eine ambulante Durchführung der Brachytherapie berichtet; entsprechende Angaben zur Vergleichsintervention dieser Studie lagen nicht vor.

### **5.3.7. Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung**

Angaben zur Dauer der Katheterisierung sowie zur Notwendigkeit einer Rekatheterisierung auf Grund von Therapienebenwirkungen oder Komplikationen fanden sich in den eingeschlossenen Studien nur vereinzelt (Borchers 2004, Zelefsky 1999). Bei Borchers 2004 wurde die Entfernung des Blasenkatheters nach Brachytherapie als regelhaft am ersten postoperativen Tag beschrieben. Zelefsky 1999 berichtete beim Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie ausschließlich nach Brachytherapie über eine notwendige postoperative Kathetereinlage bei fünf Patienten (3 %), die auf Grund eines akuten Harnverhalts nach erfolgter Behandlung vorgenommen wurde. Angaben zur Katheterisierungsdauer wurden nicht gemacht.

### **5.3.8. Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion**

Keine der elf eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

## **5.4. Zusammenfassung**

### **Informationssynthese**

Dieser Vorbericht stützt sich auf Ergebnisse aus Studien, welche die permanente Low-Dose-Rate-Brachytherapie als Monotherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms entweder mit der radikalen Prostatektomie oder mit der perkutanen Strahlentherapie verglichen. Die systematische Literaturrecherche in sieben elektronischen Datenbanken und die Suche von Hand fanden 2.579 um Duplikate bereinigte Veröffentlichungen, die laut Titel, Zusammenfassung oder Verschlagwortung thematisch passende Schlüsselwörter enthielten. Von diesen schienen 341 für die vorliegende Fragestellung von Bedeutung, welche allesamt einer Würdigung der Volltextpublikation unterzogen wurden. Als Ergebnis der genauen Prüfung konnten elf publizierte Studien herausgefiltert werden, die den Erfordernissen der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und ihr als Informationsgrundlage dienen. Darunter befindet sich keine Studie zum Vergleich mit einem kontrollierten Zuwarten, was ebenfalls als mögliche Kontrollintervention im Berichtsplan dieses Berichts in Betracht gezogen worden war. Auch fanden sich keine den Einschlusskriterien genügenden Studien, welche die Brachytherapie in Kombination mit einem anderen Therapieverfahren gegenüber der alleinigen Anwendung der Zusatztherapie prüften.

Die Datenbasis besteht ausschließlich aus nicht randomisierten Studien. Die Ergebnisse aus einer noch laufenden randomisierten Studie in der Phase des Patienteneinschlusses blieben unberücksichtigt. In dieser Studie wird lediglich der Einsatz unterschiedlicher Radionuklide für eine Brachytherapie miteinander verglichen, sodass keine randomisierte Studie zum Vergleich der Brachytherapie mit einer Therapiealternative gemäß zu Grunde liegendem Berichtsplan identifiziert werden konnte. Eine vorab geplante quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse zu den einzelnen Zielkriterien war wegen methodischer Probleme der Einzelstudien nicht adäquat. Genauso wenig waren die Daten für eigene Subgruppenanalysen geeignet.

### **Studienpool/Setting**

Die 10.900 Patienten dieses Studienpools waren in Studienpopulationen von minimal 94 bis maximal 2.222 Patienten eingeschlossen und wurden zwischen medianen 1,5 und 7 Jahren beobachtet. Zehn der elf Studien wurden in den USA, eine Studie in Deutschland durchgeführt. Die Studien waren zumeist monozentrisch angelegt, in zwei Studien waren jeweils zwei Zentren involviert, in einer Studie drei Zentren. In lediglich einer (monozentrischen) Studie (aus den USA) erfolgte die Brachytherapie erkennbar ambulant, in allen anderen Fällen bleibt diese Frage unbeantwortet.

## **Studienqualität im Allgemeinen**

Nur vier der elf Studien sind als prospektiv beschrieben, die verbleibenden sieben entsprechend als retrospektiv. Alle elf in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien weisen neben der fehlenden Randomisierung bedeutsame Qualitätsmängel auf, davon sechs in einem Ausmaß, von dem anzunehmen ist, dass die Gesamtaussage der Studie ohne diese Mängel eine andere sein könnte. Hier sind an erster Stelle eine ungenügende Kontrolle von Störgrößen zu nennen und die mangelhafte Beschreibung fehlender Daten. Bemühungen zu irgendeiner Art der Verblindung, beispielsweise eine verblindete Zielgrößenerhebung, wurden in keiner Studie unternommen. Die Interpretation der gefundenen Ergebnisse wird durch weitere Unwägbarkeiten eingeschränkt. So unterscheiden sich die Brachytherapietechniken von Studie zu Studie, was zum Teil der Weiterentwicklung der Technik geschuldet werden kann. Es werden unterschiedliche Isotope mit unterschiedlichen Aktivitäten als Strahlenquelle verwendet und mit diversen Zusatztherapien kombiniert. Letztere werden oft nicht oder nicht klar beschrieben. Insbesondere wurde eine antihormonelle Behandlung als neoadjuvante und/oder adjuvante Begleittherapie zeitlich begrenzt in sieben der elf Studien eingesetzt, teilweise auch in den Vergleichsgruppen. Die Behandlungseffekte müssen möglicherweise auch dieser Maßnahme zugeschrieben werden.

Für die Fragestellung der Gleichwertigkeit der Brachytherapie im Vergleich zu den Kontrollinterventionen im Hinblick auf die Tumorkontrolle fehlen den Studien, trotz einer bekanntermaßen geringen Ereignisrate, eine ausreichend lange Beobachtungsdauer und/oder eine entsprechend hohe Fallzahl. Keine der Studien war diesbezüglich erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert.

## **Ergebnisse zu den Therapiezielen**

### *Gesamtüberleben*

Keine der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchte explizit das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität der Patienten. Nur eine Studie berichtete für eine Subgruppe Überlebensdaten. In weiteren drei Studien (davon in zwei aufgeschlüsselt nach Therapiegruppen) wurde über das Auftreten von Todesfällen berichtet. Wenngleich sich in zwei dieser Studien deutliche Unterschiede zu Ungunsten der Brachytherapie zeigten, können diese aber vermutlich auf einen großen Altersunterschied zwischen den Gruppen zurückgeführt werden. Letztlich lassen sich somit aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Gleichwertigkeit abgeleitet werden.

### *Krankheitsfreies Überleben*

In fünf von sechs Studien zur Effektivität der Behandlung wurde diese ausschließlich mit dem Biomarker PSA untersucht. Gemessen wurde jeweils die Zeit bis zum Eintritt des in den

Studien unterschiedlich definierten PSA-Rezidivereignisses. Die mediane Nachbeobachtungsdauer reichte von 24 (in einem Arm der Studie) bis zu 56 Monaten. Zu keinem Zeitpunkt lassen die Ergebnisse einen klaren Unterschied zu den Behandlungsoptionen radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie erkennen. Eine Gleichwertigkeit der Brachytherapie mit diesen Therapieoptionen lässt sich daraus allerdings aus methodischen Gründen ebenfalls nicht ableiten.

In drei der Studien wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen getrennt ausgewertet. Ab einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren fanden zwei davon in höheren Risikogruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsverfahren, die dann zu Ungunsten der Brachytherapie ausfallen, einmal im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und zweimal im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie.

Eine Studie bezog neben dem PSA-Wiederanstieg auch klinische Anzeichen für das Wiederauftreten der Erkrankung in das gemessene Rezidivereignis mit ein. Auch hier wurden keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zur Vergleichsbehandlung, in diesem Falle die perkutane Strahlentherapie, gefunden.

Es bleibt anzumerken, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einerseits durch methodische Probleme und andererseits durch biometrische Unschärfen in der Ergebnisanalyse und Berichterstattung geschwächt wird: Eine grundsätzlich unterschiedliche Rezidivdefinition für das operative Vorgehen auf der einen und für die strahlentherapeutischen Verfahren auf der anderen Seite sowie die unterschiedliche Messung der Zeitspanne bis zum Ereignis lassen eine tendenzielle Bevorzugung der strahlentherapeutischen Verfahren vermuten. In die andere Richtung verzerrend kann der bei den strahlentherapeutischen Verfahren zu findende (beispielsweise entzündungsbedingte) kurzfristige Wiederanstieg der PSA-Werte zu einer Überschätzung der PSA-Rezidiv-Häufigkeit führen. Letztlich bleibt unklar, in welche Richtung eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse vorliegen könnte. Nicht oder unklar beschriebener Datenverlust im Studienverlauf belastet die Ergebnissicherheit zusätzlich. Auch wiesen die Patienten der Brachytherapie häufiger günstigere prognostische Merkmale auf (niedrigere PSA-Ausgangswerte, Gleason-Score, klinisches Tumorstadium) als die Patienten der beiden Alternativbehandlungen, waren aber durchgehend älter als prostatektomierte Patienten, ohne dass Verzerrungsmöglichkeiten dieser Art in der weiteren Analyse konsequent berücksichtigt worden wären.

Auf Grund dieser Einschränkungen und der daraus resultierenden Interpretationsprobleme lässt sich aus den Ergebnissen kein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder einen Schaden der Brachytherapie im Hinblick auf die Zielgröße krankheitsfreies Überleben ableiten, auch nicht im Hinblick auf eine Gleichwertigkeit mit den beiden Kontrollinterventionen.

### *Krankheitsbedingte Beschwerden*

Diese Zielgröße wurde nicht in expliziter Weise in den eingeschlossenen Studien untersucht. Allerdings bilden sich Teilaspekte im Zusammenhang mit Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben (beispielsweise Fernmetastasierung) und zur Lebensqualität ab.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Den Einfluss der Erkrankung und Behandlung auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hatten fünf der eingeschlossenen Studien zum Ziel. Alle drei Behandlungsoptionen waren Gegenstand der Untersuchungen, jedoch liegen Vergleiche, die mit aller Vorsicht interpretierbar erscheinen, zur perkutanen Strahlentherapie nur aus zwei Studien vor. Die Ergebnisse der Vielzahl eingesetzter Instrumente wurden zu drei Aspekten zusammengefasst:

- (1) Die *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität* betreffend, ließ sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren erkennen.
- (2) Bezüglich der *krankheitsspezifischen Lebensqualität*, im Sinne der Ergebnisse, die eine subjektive Bewertung des Patienten wiedergeben, finden sich Hinweise auf Vorteile für die Brachytherapie in der Kategorie „Beeinträchtigung der Sexualität“ und „Beinträchtigung durch Harninkontinenz“ gegenüber der radikalen Prostatektomie. Mit Blick auf die „Beeinträchtigung durch obstruktive und irritative Harntraktsymptome“, „Beeinträchtigung durch Störungen des Enddarms“ und „Angst vor Rückfall“ sind keine konsistenten Unterschiede erkennbar. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt eine Studie einen Nachteil der Brachytherapie bezogen auf ein alle Bereiche aggregierendes Instrument, allerdings nur für einen sehr kurzen Zeitraum.
- (3) Fokussiert man auf die nicht bewertende Berichterstattung der *Symptome und Funktionseinschränkungen*, werden die günstigeren Ergebnisse der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie in der Kategorie „Sexualfunktion“ und „Beinträchtigung durch Harninkontinenz“ bestätigt. Keine klaren beziehungsweise konsistenten Unterschiede lassen sich für die Bereiche „Harntraktsymptome“, „Enddarmfunktion“ und „Körperliche Funktion“ erkennen. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie legt eine Studie einen Vorteil der Brachytherapie bei der „Enddarmfunktion“ nahe, der sich dort allerdings nicht eindeutig bei der „Beeinträchtigung durch Störungen des Enddarms“ wiederfindet.

Zusammenfassend liefern die Studien nur für die Bereiche Sexualität und Harnkontinenz Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie. Für alle anderen Bereiche und im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie, eventuell mit Ausnahme des Bereichs Enddarmfunktion, sind keine klaren und konsistenten Unterschiede erkennbar. Dies kann jedoch aus methodischen Gründen nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden. Weiter ist zu beachten, dass die Studien (ohnehin nur sehr eingeschränkt) interpretierbare Daten für einen kurzen Zeitraum von etwa ein bis zwei Jahren abbilden. Ausgangswerte für die Lebensqualität vor Beginn einer Therapiemaßnahme fanden sich nur in zwei von fünf Studien. Obwohl wichtige prognostische Merkmale für die Lebensqualität in den Be-

handlungsgruppen ungleich verteilt waren, wurde dies in der Datenanalyse nicht konsequent berücksichtigt. Die Ergebnisse lassen jedoch keinen direkten Zusammenhang mit der Ungleichverteilung von Störgrößen erkennen. Die teilweise fehlende oder lückenhafte Dokumentation von Datenverlust (Drop-outs, Lost-to-follow-up etc.) belastet die Ergebnissicherheit weiter, insbesondere nach längerer Nachbeobachtungszeit.

#### *Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen*

Nebenwirkungen und Komplikationen wurden in den Studien nur spärlich beschrieben. Eine Studie erwähnte und eine Studie untersuchte explizit unerwünschte Effekte. Auf die Brachytherapie bezogen wurden häufiger, jedoch weniger schwerwiegende Effekte im Vergleich zur radikalen Prostatektomie beschrieben. Bei der Gegenüberstellung der beiden strahlentherapeutischen Verfahren traten die Effekte bei der Brachytherapie später und vermehrt im Bereich des Harntrakts auf. Ein eindeutiger Vor- oder Nachteil der Brachytherapie den beiden Vergleichstherapien gegenüber lässt sich auf Grund der nur unzureichend vorhandenen beziehungsweise unzureichend berichteten Daten nicht entnehmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die zu den Lebensqualitätskategorien Sexualität und Harnkontinenz beschriebenen möglichen Vorteile der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie letztlich auch als Ausdruck therapiebedingter Komplikationen gewertet werden können.

#### *Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten*

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

#### *Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung*

Angaben zur Dauer der Katheterisierung sowie zur Notwendigkeit einer Re katheterisierung auf Grund von Therapienebenwirkungen oder Komplikationen fanden sich vergleichend zur radikalen Prostatektomie in keiner Studie, zur perkutanen Strahlentherapie lediglich in einer Studie. Auf dieser Grundlage lassen sich keine belastbaren Aussagen treffen.

#### *Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion*

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

## 6. DISKUSSION

Wenngleich Daten von über 10.000 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aus Vergleichen mit den beiden Therapieoptionen radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie vorliegen, so ist doch deren Aussagekraft auf Grund methodischer Schwächen so stark eingeschränkt, dass sich belastbare Aussagen weder zu einem möglichen (Zusatz-)Nutzen der Brachytherapie beziehungsweise zu einem Schaden durch die Brachytherapie noch zu einer Gleichwertigkeit im Hinblick auf die in dem vorliegenden Bericht untersuchten patientenrelevanten Therapieziele ableiten lassen.

Einerseits zeigen sich in (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien zwar Vorteile für die Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie bei den (Lebensqualitäts-)Aspekten Sexualität und Harnkontinenz, und vermutlich liegen die beobachteten Unterschiede auch in einer relevanten Größenordnung [48]. Andererseits reicht dies allein für einen Nutzenbeleg nicht aus. Voraussetzung hierfür wäre, wenn schon keine Überlegenheit, zumindest eine Vergleichbarkeit im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben oder gar die krankheitsspezifische oder Mortalität. Aus den vorliegenden Daten kann kein entsprechender Schluss gezogen werden, da dies in den Studien nicht adäquat untersucht wurde.

In denjenigen Studien, die die vergleichende Untersuchung des krankheitsfreien Überlebens zum Ziel hatten, wurde, bis auf eine Ausnahme, nur das „PSA-Rezidiv“ betrachtet. Hier ist prinzipiell anzumerken, dass es sich dabei nicht um ein tatsächlich patientenrelevantes Zielkriterium, sondern um ein Surrogat handelt. Das Surrogat soll einen klinisch relevanten Endpunkt, beispielsweise das Auftreten von Metastasen oder den vorzeitigen Tod durch die Erkrankung, zeitlich vorwegnehmen, ohne dass es diesem gleichgestellt werden kann. Ob dies für das PSA-Rezidiv gelingt, wie präzise und unter welchen Rahmenbedingungen, ist bislang unklar. Nahezu alle Autoren der eingeschlossenen Studien berufen sich, diesen Biomarker betreffend, auf die Empfehlung der ASTRO von 1997. Auch wenn diese heute als umstritten gilt und eine andere Berücksichtigung im klinischen Alltag erfährt, so hatte sie doch zu der Zeit, in der die hier zu Grunde gelegten Studien durchgeführt wurden, offensichtlich ihre Bedeutung. Die Empfehlung wies auf Folgendes hin: *„Ein PSA-Rezidiv ist für sich genommen keine Indikation für eine Re-Intervention. Ebenso ist ein PSA-Rezidiv nicht mit einem klinischen Therapieversagen gleichzusetzen.“* Und: *„Für keine Definition von PSA-Rezidiv wurde bis heute nachgewiesen, dass sie ein Surrogat für das Voranschreiten der Erkrankung oder für das Überleben sei“* [61]. Diese Aussage wird durch die aktualisierte Empfehlung der ASTRO von 2006 zur Definition des biochemischen Versagens nach einer Strahlentherapie durch folgenden Warnhinweis bestätigt: *„Diese Definitionen (die sogenannte Phoenix-Definition ... und die strenge ASTRO-Definition wie oben beschrieben) behandeln nicht die Frage, wie viele Patienten geheilt werden“* [67].

Die FDA (Food and Drug Administration) stellte bei einem Workshop zu Studienendpunkten beim Prostatakarzinom im Juni 2004 zum Einsatz von Biomarkern Folgendes klar: *„Es sei wichtig, darauf hinzuweisen, dass eine Korrelation nicht notwendigerweise ein Surrogat sei.“*

*Das Prentice-Kriterium für einen Surrogatendpunkt erfordere nicht nur, dass dieser mit dem klinischen Endpunkt korreliert sei, sondern auch dass der Surrogatendpunkt den reinen Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt vollständig abbilden muss" [68].*

Und in einem Entwurf zu einer Guideline für die Wahl von Endpunkten in Studien zu bösartigen Erkrankungen heißt es unmissverständlich, dass die FDA bislang das PSA nicht als Endpunkt für die Zulassung von Arzneimitteln akzeptiere, allerdings wären diesbezüglich Auswertungen zusätzlicher Daten und die weitere Diskussion in zukünftigen Workshops geplant [69]<sup>1</sup>.

Ein aktueller Versuch aus dem Jahr 2005, die Validität des Biomarkers PSA als Surrogat im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie zu bestätigen, konnte – trotz gegenteiliger Behauptung – nicht darlegen, dass die von Prentice 1989 formulierten Anforderungen an Surrogatendpunkte [70] erfüllt sind. Valicenti und Mitarbeiter wollten gezeigt haben, dass auch das für die Validität entscheidende so genannte 4. „Prentice-Kriterium“, das heißt, die Unabhängigkeit des Behandlungseffekts vom Surrogat, in ihrer Studie erfüllt war [71]. Dieser Beweis sei dadurch erbracht, so die Argumentation, dass einerseits der Effekt der Prüftherapie in der Gesamtgruppe statistische Signifikanz erreichte und andererseits die Signifikanz in den Subgruppen fehlte, die durch das Surrogatkriterium bestimmt worden waren (PSA-Verdopplungszeit positive und negative Gruppe). Allein das Fehlen einer statistischen Signifikanz, insbesondere in Subgruppen, kann selbstverständlich nicht als fehlender Unterschied gedeutet werden. Darüber hinaus legen die Daten von Valicenti und Mitarbeitern genau das Gegenteil nahe, nämlich eine – bei kaum überlappenden 95%-Konfidenzintervallen möglicherweise sogar statistisch signifikante – Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und subgruppenbildendem Merkmal: In der einen Subgruppe betrug der Hazard-Quotient 0,64 (95% Konfidenzintervall: 0,32–1,20), in der anderen 1,43 (0,95–2,14). Dieses Ergebnis stellt somit die Validität des Surrogats PSA-Verdopplungszeit eher in Frage, als dass es sie bestätigt.

Doch dessen ungeachtet ist darüber hinaus die unterschiedliche PSA-Rezidivdefinition für das operative Vorgehen auf der einen und für die strahlentherapeutischen Verfahren auf der anderen Seite problematisch und kann auf drei Wegen zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten der radikalen Prostatektomie führen: Erstens wird der für die Definition eines PSA-Rezidivs notwendige PSA-Nadir bei der radikalen Prostatektomie binnen Tagen, bei den strahlentherapeutischen Verfahren erst innerhalb von Monaten, wenn nicht gar Jahren erreicht. Zweitens sind für die Bestimmung des Nadirs bei der Brachytherapie und der perkutanen Strahlentherapie mehr Messungen erforderlich als bei der radikalen Prostatektomie. Und drittens besteht für die Prostatektomie eine fixe Schwelle, ab der ein PSA-Rezidiv festgestellt wird, bei den strahlentherapeutischen Verfahren ist diese Schwelle individuell variabel.

---

<sup>1</sup> Abschnitt D. Biomarker, Seite 13

Ein weiteres Verzerrungspotenzial, insbesondere bei retrospektiven Studien, liegt in der oft nicht ausreichend möglichen Kontrolle für mögliche Störgrößen. Die auch in den Leitlinien für große Prostatavolumina empfohlene Praxis einer Vorbehandlung der Patienten mit einer antihormonellen Therapie [16,20,21] kann zu einer Verzerrung desjenigen Effekts führen, der allein einer Brachytherapie zuzuschreiben wäre. Auch in den Vergleichsgruppen der zu Grunde liegenden Studien wurde teilweise eine hormonablative Behandlung durchgeführt. Der Einsatz einer antiandrogenen Behandlung beschränkte sich, soweit dies in den Publikationen berichtet wurde, auf einen zeitlich begrenzten Zeitraum von wenigen Monaten vor bis nach der Seedimplantation als neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie. Weil der Zeitraum der Hormongabe im Verhältnis zum gesamten Beobachtungszeitraum bei den längerfristigen Endpunkten zum PSA-rezidivfreien Überleben kurz ausfällt, dürfte die Beeinflussung dieser Zielgröße gering ausfallen. Eine der Studien stellte die Ergebnisse einer Brachytherapie als Monotherapie denen einer Kombinationstherapie mit antiandrogenen Substanzen gegenüber. Hier wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. drei Jahren, wenn auch nicht signifikant, so doch als Trend ein möglicher Effekt zu Gunsten der Kombinationstherapie erkennbar.

Einer ganz anderen Berücksichtigung bedürfte die mögliche Beeinflussung der kurzfristig erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Symptomatik. Hierzu wurde allerdings in keiner Studie eine adäquat adjustierte Erhebung der typischen Symptomatik einer antiandrogenen Behandlung und deren Einfluss auf die Lebensqualität berichtet.

Darüber hinaus war keine der Studien erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert. Eine solche Studie erfordert die Definition eines (Irrelevanz-)Bereichs, der als noch akzeptable Unterlegenheit bzw. Unterschiedlichkeit angesehen wird [72]. Dieser Bereich wiederum sollte sich an Studien orientieren, in denen die Überlegenheit der Kontrollintervention (Standardbehandlung) gegenüber einer Schein- bzw. Nicht-Behandlung (kontrolliertes Abwarten) in Bezug auf das zu betrachtende Zielkriterium demonstriert wurde [72,73]. Es existiert bislang lediglich eine randomisierte Studie aus Schweden (mit insgesamt ca. 700 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom), die diese Erfordernis für die radikale Prostatektomie erfüllt [15,74]. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit kontrolliertem Abwarten wurde ein statistisch signifikanter Vorteil im 10-Jahres-Gesamtüberleben nachgewiesen (Differenz absolut 5 %,  $p = 0,040$ ). Die Unterschiede für das Auftreten von Fernmetastasen betragen absolut 10 Prozent ( $p = 0,004$ ). Kontrolliertes Abwarten ist allerdings in diesem Zusammenhang nicht dem natürlichen Krankheitsverlauf ohne jegliche Behandlung gleichzusetzen, sondern entspricht einer abwartenden Behandlungsstrategie, die zu einem späteren Zeitpunkt durchaus zu aktiven Behandlungen führen kann, wie beispielsweise zu einer hormonablativen oder Strahlentherapie. Damit bedeutet kontrolliertes Abwarten für einen Teil der Patienten letztlich eine zeitliche Versetzung einer Therapie.

Aus den gefundenen Effekten dieser Studie ließen sich ggf. entsprechende Überlegungen für einen Irrelevanzbereich ableiten. Die Studie verdeutlicht allerdings auch, dass der Nachweis

der Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf patientenrelevante Rezidiv-Ereignisse oder gar auf die Mortalität einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren und große Patientenzahlen voraussetzt. Damals wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, die im Vergleich zu den aktuellen Leitlinienempfehlungen bezüglich Brachytherapie [20,21] ein erkennbar höheres Risiko aufwiesen: 50 Prozent der Patienten hatten ein initiales PSA >10 ng/ml, und ca. 75 Prozent der Patienten hatten T2-Tumore. Das bedeutet, dass für heutige Patientenkollektive der Nachweis eines Nutzens der Brachytherapie noch schwieriger geworden ist. Wie schwierig, zeigt der Abbruch der SPIRIT-Studie vor zwei Jahren wegen einer extrem langsamen Patientenrekrutierung [75]. In dieser international angelegten, randomisierten Studie zum Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom in den USA, in Großbritannien und Kanada konnten nur 56 der geplanten 1.980 Patienten für die Studie gewonnen werden. Die Erfahrungen aus dieser Studie zeigen aber auch, dass eine Randomisierung, wenn auch schwierig, so doch nicht unmöglich wäre. Immerhin hat ein modifiziertes Patientenaufklärungsprogramm, welches als Reaktion auf die schleppende Patientenrekrutierung eingeführt wurde, den Anteil der Studienteilnehmer von anfänglich null auf einen von sechs geeigneten Patienten erhöht (17 %) [76]. Offensichtlich spielte hier die Aufklärung der Patienten bezüglich der Therapieoptionen in der Studie eine wichtige Rolle.

Wenn also die Durchführung einer *randomisierten* Studie zum Nachweis des patientenrelevanten Nutzens einer Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie aus welchen Gründen auch immer schwer realisierbar erscheint, so wären zumindest Bemühungen zu fordern, eine aussagefähige *nicht randomisierte* Studie zu konzipieren und durchzuführen. Wenngleich der Aufwand dafür eher noch größer sein dürfte, könnte eine solche Studie sowohl bei Therapeuten als auch Patienten auf eine größere Akzeptanz stoßen. Alternativ wäre ggf. eine clusterrandomisierte Studie zu bedenken.

Der Vergleich der Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie ist noch problematischer, da für diese selbst ein Wirksamkeitsnachweis bezüglich klinischer Endpunkte oder valider Surrogatendpunkte offenbar noch aussteht. So fehlen diesbezüglich Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten Studien, die eine Gleich- oder Überlegenheit der perkutanen Strahlentherapie zur Prostatektomie oder eine Überlegenheit gegenüber dem kontrollierten Zuwarten gezeigt hätten [13,77]. Zwar gibt es einige wenige randomisierte Studien zum Vergleich von Strahlentherapie und Prostatektomie [78, 79], doch konnten diese auf Grund geringer Fallzahlen (ca. 100 Personen) in Kombination mit kurzen Nachbeobachtungszeiten weder eine Überlegenheit, noch Gleichwertigkeit demonstrieren. Die Brachytherapie müsste sich für den Nutznachweis also der perkutanen Strahlentherapie in wesentlichen patientenrelevanten Therapiezielen als überlegen erweisen. Selbst dies wäre nur dann überzeugend, wenn die Annahme stimmt, dass die perkutane Strahlentherapie im Hinblick auf diese Therapieziele keinen Schaden verursacht.

Schließlich wird mit der zunehmenden Entdeckung von sehr frühen Tumorstadien im Zusammenhang mit Früherkennungsuntersuchungen (z. B. anhand der PSA-Bestimmung) auch

die Alternative des kontrollierten Abwartens ernsthaft in Erwägung gezogen [80]. Zwei aktuelle retrospektive Auswertungen des SEER-Registers (Surveillance, Epidemiology, and End Results) aus den Jahren 1988 bis 2002 scheinen die Bedeutung dieser Option jedoch eher in Frage zu stellen [40,81]. Die Studien wollen gezeigt haben, dass die aktive Behandlung (Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie) einer Nichtbehandlung überlegen sei. Sie sehen aber auch die Prostatektomie im Vorteil gegenüber den strahlentherapeutischen Verfahren. Beide Studien haben das gleiche Register als Datengrundlage und zeigen übereinstimmend, dass die Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen in Frage zu stellen ist. Dieses typische Problem retrospektiver Datenanalysen wird hier in der Betrachtung der Todesfälle, die nicht durch die Krebserkrankung bedingt waren, sichtbar. Diese traten in den jeweiligen Kontrollgruppen (ohne Behandlung) deutlich häufiger auf als in der Gruppe der behandelten Patienten, ohne dass diesem Unterschied in der Auswertung Rechnung getragen worden wäre. In der Studie von Wong und Mitarbeitern starben beispielsweise im ersten Jahr nach Diagnosestellung 3,2-mal mehr Patienten der unbehandelten Gruppe an nicht durch den Tumor bedingten Todesursachen als unter Behandlung. In den in der Studie berichteten Patientenmerkmalen finden sich hierfür jedoch keine Hinweise im Sinne erklärender Gruppenunterschiede, für die man die Ergebnisse hätte adjustieren können. Folglich ist davon auszugehen, dass unbekannte Confounder die Ergebnisse erheblich verzerrt haben könnten. Auch in der Studie von Tward 2006, die auf dem gleichen Patientenregister beruht, lässt sich eine ähnliche Problematik aufzeigen, für die ebenfalls keine Adjustierung der Ergebnisse vorgenommen wurde (siehe auch Abschnitt 5.1.7).

Welcher Stellenwert dem kontrollierten Abwarten letztlich zukommt bleibt ungewiss. Womöglich wäre eine entsprechend vergleichende Studie, prospektiv angelegt und verbunden mit einer ausführlichen Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Vor- und Nachteile der jeweiligen Optionen, eine weitere und ggf. einfacher realisierbare Möglichkeit, den Nutzen der Brachytherapie eindeutig zu belegen.

Das mögliche Schadenspotenzial der Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen kann aus den dem vorliegenden Bericht zu Grunde liegenden vergleichenden Studien nicht abgeschätzt werden, da neben den vorhandenen methodischen Problemen die Berichterstattung darüber vollkommen unzureichend ist. Ein sehr ausführlicher HTA-Bericht der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung kommt zu dem gleichen Schluss, obschon dort sogar Fallserien und Fallberichte in die Literaturbewertung einbezogen wurden. Eine Abwägung von Komplikationen unterschiedlicher Verfahren wird zusätzlich erschwert, weil die Behandlungen für sie jeweils typische und damit nicht direkt vergleichbare Effekte haben. Seed-Dislokationen und -Embolisationen sind beispielsweise nur bei der Brachytherapie möglich. Deren klinische Bedeutung muss aber als ungeklärt angesehen werden [14].

Für den Vergleich der unerwünschten Effekte der Therapieverfahren wäre eine Zuordnung der behandlungsspezifischen Effekte zu übergeordneten klinischen Endpunkten sinnvoll, die dann für beide Verfahren in gleicher Weise erhoben und gegenüberstellend beurteilt werden könn-

ten. So könnte beispielsweise die Untersuchung von Lungenembolien eine mögliche Komplikation von Seedembolisationen (spezifisch für die Brachytherapie) genauso erfassen, wie dies bei der Prostatektomie durch die gegebene Immobilisierungsphase perioperativ eine mögliche Komplikation darstellt.

Der vorliegende Bericht stimmt in seinen grundsätzlichen Aussagen mit denen anderer aktueller systematischer Übersichten und HTA-Berichte zur Frage des Nutzens einer Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom überein, auch wenn Unterschiede bei der jeweiligen Studienauswahl bestehen [13–14,82–84]. In allen wird der Mangel an interpretierbaren Studien beklagt, sodass die offenbar rasche, unkontrollierte Verbreitung der Methode in der Versorgung bedenklich erscheint.

### **Schriftliche Anhörung zum Vorbericht**

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 20 Stellungnahmen ein, die den formalen Anforderungen entsprachen (siehe Anhang L). Alle 29 Repräsentanten dieser Stellungnahmen wurden zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung unklarer Aspekte ihrer Stellungnahmen eingeladen. 19 Teilnehmer folgten der Einladung und vertraten 17 der 20 eingereichten Stellungnahmen (siehe Anhang J).

In den Stellungnahmen wurden 27 wissenschaftliche Publikationen erwähnt (siehe Anhang K), einschließlich derer, die den eingeschlossenen Studien dieses Berichts bereits zugeordnet waren. Von den in den Stellungnahmen erwähnten Publikationen waren 15 mit einem eindeutigen Zitat belegt. Vier Publikationen wiesen auf Studien hin, die von der Primärrecherche und der Nachrecherche dieses Berichts nicht erfasst worden waren. Diese wurden allesamt nach dem Datum der Nachrecherche vom 21.06.2006 publiziert:

- (1) Die Publikation von Buron et al. wurde als Manuskript einer geplanten Publikation eingereicht, die im Rahmen des ASTRO-Jahrestreffens 2006 vorgestellt werden sollte. Es handelt sich um eine geplante Nachfolgeauswertung der bereits im Bericht berücksichtigten Studie von Livartowski 2003 zum Zeitpunkt zwei Jahre nach Behandlung. Auf Grund der erheblichen Mängel der Studie (siehe Abschnitt 5.1.7) fließen die Ergebnisse der Studie nicht in die Nutzenbewertung ein [36].
- (2) Die Publikation von Michl et al. von 2006 befragte Patienten nach ein- und beidseitig nervenschonender Prostatektomie hinsichtlich deren Sexualfunktion. Von insgesamt 694 befragten Patienten antworteten lediglich 411, entsprechend einer Rücklaufquote von 59 Prozent. Die diesbezüglich vorgegebenen Einschlusskriterien des Berichts werden damit deutlich verfehlt, eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse ist nicht möglich [85].
- (3) Wallace et al. 2006 berichten über die Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung für die SPIRIT-Studie, was für die Nutzenbewertung der Brachytherapie nicht von unmittelbarer Bedeutung ist [76].

(4) Die Studie von Tward et al. entspricht den Einschlusskriterien des Berichts und wurde dem Studienpool beigelegt. Auf Grund der erheblichen Mängel der Studie (siehe Abschnitt 5.1.7) fließen die Ergebnisse der Studie nicht in die Nutzenbewertung ein [40].

Aus den Stellungnahmen lassen sich sechs wesentliche Diskussionspunkte herauskristallisieren, die während der mündlichen wissenschaftlichen Erörterung ausführlich zur Sprache kamen und im Folgenden erläutert werden.

#### *Bedeutung der Nichtsignifikanz für die Unterlegenheit, Überlegenheit, Gleichwertigkeit*

Im Hinblick auf die im Vorbericht dargestellten nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieoptionen, beispielsweise das PSA-rezidivfreie Überleben betreffend, wurde vorgebracht, dass ebendies die Gleichwertigkeit der Verfahren demonstrierte. Auch wurde kritisch bemerkt, dass eine Überlegenheit des Standardverfahrens (Prostatektomie) gegenüber kontrolliertem Zuwarten nicht belegt sei.

Wie an mehreren Stellen im vorliegenden Bericht ausführlich dargestellt, war keine der Studien erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert, womit der Schluss der Gleichwertigkeit methodisch nicht zulässig ist. Insbesondere ist unklar, welcher Unterschied (für welche Zielgröße) als irrelevant einzuordnen ist und damit in eine statistische Planung und Hypothesenprüfung eingehen kann.

Die Patientenpopulation, die der Studie von Bill-Axelson (Prostatektomie versus kontrolliertes Zuwarten) zu Grunde lag, entspricht nicht genau dem Kollektiv, welchem gegenwärtig gemäß verschiedenen Leitlinien die Brachytherapie empfohlen wird [16, 20,21]. Insbesondere werden heutzutage Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung behandelt. Das könnte bedeuten, dass der von Bill-Axelson beobachtete Effekt zu Gunsten der Prostatektomie auf heutige Patienten übertragen geringer ausfiele. Dann wäre konsequenterweise für den Nachweis des Nutzens der Brachytherapie sogar ein Vergleich mit der Prostatektomie nicht ausreichend, sondern diese müsste im direkten Vergleich zum kontrollierten Zuwarten eine Überlegenheit demonstrieren.

#### *Problem der unterschiedlichen Klassifizierung der Tumore*

Die einzig für die Prostatektomie gegebene Möglichkeit, anhand des Operationspräparats eine postoperativ exakte pathologische Bestimmung des Tumorstadiums vorzunehmen, könnte zu einer systematischen Verzerrung führen, wenn die Diagnostik bei den nicht operativen Verfahren zu einer systematischen Fehleinschätzung des Tumorstadiums führte. In den Studien des vorliegenden Berichts wird nicht beschrieben, welche Diagnostik bei den operativen Verfahren als Ein- bzw. Ausschlusskriterium gewählt wurde. Für prospektive Studien spielt dieser Aspekt keine Rolle, da die Therapieentscheidung sowohl für die operativen als auch für die nicht operativen Verfahren nur auf Basis der präoperativen klinischen Diagnose gestellt werden kann. Für retrospektive Erhebungen besteht hier eine zusätzliche Verzerrungsgefahr in die eine oder andere Richtung, was die Notwendigkeit prospektiver Studien unterstreicht.

*Problem der unterschiedlichen Bewertung anderer systematischer Übersichten*

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass andere systematische Übersichten zu anderen Ergebnissen kämen. Wie in der Diskussion beschrieben, stimmen die Ergebnisse hinsichtlich der Einschätzung der gefundenen Evidenz weitgehend überein, und dies, obwohl insbesondere der HTA-Bericht der BÄK/KBV auch Fallserien in seine Betrachtung einbezog. Lediglich die Schlussfolgerungen zeigen teilweise Unterschiede, die aber in den jeweiligen systematischen Übersichten nicht immer mit der vorhandenen Evidenz begründet werden.

So kommt der HTA-Bericht der BÄK/KBV aus dem Jahr 2005 zu dem Schluss, dass für die Brachytherapie bisher kein Wirksamkeitsnachweis durch randomisierte oder durch prospektive nicht randomisierte Studien mit einer adäquaten Kontrollbedingung und mit Evaluation eines strikten Kriteriums wie Gesamt-, krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben erbracht worden sei [14]<sup>1</sup>. Der Bericht wertete die beobachteten, von der Strahlendosis abhängigen Effekte als indirekten Hinweis für einen der Brachytherapie zuzuschreibenden Effekt, der aber nicht als Wirksamkeit im Sinne patientenrelevanter Zielgrößen verstanden werden dürfe. Die Autoren des Berichts sahen sich nicht in der Lage, zu unerwünschten Wirkungen der Brachytherapie im Vergleich zu den Behandlungsalternativen gesicherte Aussagen zu treffen. Die Autoren sehen die Prostatektomie vorrangig vor allen Therapiealternativen.

Der australische HTA-Bericht des MSAC (Medical Services Advisory Committee) von 2005 kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass prospektive Studien erforderlich seien, um konkretere Schlussfolgerungen zur relativen Wirksamkeit oder Nicht-Unterlegenheit der Brachytherapie zu ziehen [82]<sup>2</sup>. Die Autoren geben zu bedenken, dass der fehlende Nachweis von Unterschieden zwischen den Behandlungsverfahren durch die geringe Power der Studien oder deren zu kurze Nachbeobachtungszeit bedingt sein könnte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Autoren des britischen HTA-Berichts aus dem Jahr 2003 [13]<sup>3</sup>. Sie stellten fest, dass es nur wenige RCTs gäbe und somit die meisten der in ihren Bericht eingeschlossenen Studien beschreibende Fallserien wären, die entsprechend anfällig für Verzerrung hinsichtlich der Patientenauswahl seien und die andererseits Surrogatendpunkte mit kurzen Nachbeobachtungszeiten erhoben hätten. Sie folgerten, dass es schwer sei, Schlüsse hinsichtlich des relativen Nutzens dieser Technologien zu ziehen, weil substantielle Evidenz entsprechender Qualität genauso fehle wie Vergleiche mit den Standardbehandlungen.

Der schwedische SBU Alert (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) kam 2000 zu dem Ergebnis, dass es keine Evidenz für eine Überlegenheit der Brachytherapie über andere Behandlungsverfahren einschließlich der Möglichkeit, nicht zu behandeln, gäbe

---

<sup>1</sup> Zusammenfassung Seite 178–182

<sup>2</sup> Executive Summary Seite v-ix

<sup>3</sup> Executive Summary Seite x

und folglich das Verfahren nur im Rahmen kontrollierter Studien eingesetzt werden sollte [83]<sup>1</sup>.

Die kanadische Alberta Heritage Foundation for Medical Research schlussfolgerte 1999, dass es schwierig sei, die Wirksamkeit der Brachytherapie zu untersuchen, da der Krankheitsverlauf eine lange Nachbeobachtung erforderlich mache, es an prospektiven randomisierten Studien fehle, die Studienpopulationen, die Behandlungstechniken und die Behandlungsabläufe variierten [84]<sup>2</sup>. Das Vermögen der Brachytherapie, Endpunkte wie die langfristige Morbidität und das Überleben zu beeinflussen, sei unbekannt. Deshalb, so folgern die Autoren, solle jegliche Anwendung der Brachytherapie beim Prostatakarzinom an eine prospektive und langfristige Erhebung der Behandlungsergebnisse geknüpft werden.

In allen oben genannten systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten, mit Ausnahme des australischen, werden die Verwendung des Biomarkers PSA und die darüber definierten Endpunkte wie PSA-rezidivfreies Überleben kritisiert.

#### *Evidenz aus Fallserien*

In den Stellungnahmen wurde wiederholt darauf hingewiesen, dass in Fallserien auch Ergebnisse zu harten Endpunkten untersucht worden wären, und dies mit großen Fallzahlen.

Auf Grund des im Vorfeld erkennbaren Mangels an randomisierten Studien wurde der Evidenzgrad des Berichts auf Grad drei gemäß G-BA-Verfahrensordnung erweitert und so im Berichtsplan festgelegt (siehe auch Abschnitt 4.1.4 ) [86]. Insbesondere die Stadienverschiebung, die Unwägbarkeiten bei der Diagnostik und die Selektion von Patienten, die bei den strahlentherapeutischen Verfahren für die Evaluation zumeist einen längeren Zeitraum überlebt haben müssen, erlauben im Zusammenhang mit den zu erwartenden, vergleichsweise nur nach langer Beobachtungszeit zu entdeckenden Therapieeffekten bezogen auf das Gesamt- oder krankheitsfreie Überleben keine ausreichend sichere Interpretation von unkontrollierten Studien.

Große Fallzahlen sind darüber hinaus per se kein Argument für die Verlässlichkeit von Studienergebnissen, da sie nur zufällige, nicht aber systematische Fehler reduzieren können. Somit können ggf. große Fallserien eine Ergebnissicherheit suggerieren, die im Falle einer vorliegenden systematischen Verzerrung gerade nicht gegeben ist.

#### *Surrogatendpunkt PSA-Rezidiv*

In den Stellungnahmen und in der mündlichen wissenschaftlichen Erörterung wurde mehrfach von den Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass der Biomarker PSA als Studienendpunkt problematisch sei. Er sei aber insofern von Bedeutung, da es keine Alternative gäbe,

---

<sup>1</sup> Seite 1

<sup>2</sup> Summary Seite 1–2

um schnell zu Studienergebnissen zu kommen, und er habe einen hohen Stellenwert für die Krankheitsprognose wie auch für die weitere Patientenbetreuung.

Wie im Ergebnis- (siehe Abschnitt 5.3.1) und im Diskussionsteil des vorliegenden Berichts ausführlich beschrieben, muss für die hier interessierende Nutzenbewertung der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom dessen Wertigkeit bezüglich der verlässlichen Vorhersage eines *Gruppenunterschieds* von Therapieoptionen für einen klinisch bedeutsamen Endpunkt bezweifelt werden. Diese Einschätzung wird gegenwärtig auch von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde geteilt [68,69].

### *Studienbewertung*

Weiterhin wurde in den Stellungnahmen angemerkt, dass die Vergleichbarkeit der Studien insbesondere dadurch erschwert sei, dass bezüglich des Vergleichs der strahlentherapeutischen Verfahren untereinander (Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie) unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestünden und unterschiedlich hohe Strahlendosen eingesetzt würden. Unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind Spezifika der jeweiligen Behandlungsverfahren und unterliegen somit nicht dem Gebot der Vergleichbarkeit.

Die unterschiedlich hohen Strahlendosen sind im wesentlichen Ausdruck der zeitlichen Weiterentwicklung der Therapieverfahren im Sinne einer so genannten Dosisescalation. Die in den Studien angewendeten Strahlendosen mögen im Durchschnitt niedriger sein, als dies heutzutage der Fall ist. Dennoch kann hieraus nicht automatisch eine Verbesserung der Ergebnisse gefolgert werden, da beispielsweise mit zunehmender Strahlendosis auch die Nebenwirkungen zunehmen können.

Letztlich führt die Weiterentwicklung von Behandlungsverfahren immer zu einer gewissen Unschärfe in den Schlussfolgerungen für gegenwärtige und künftige Patienten, die auf Ergebnissen aus Studien in der Vergangenheit beruhen. Im vorliegenden Fall betrifft diese Unschärfe einerseits alle Behandlungsoptionen, einschließlich der Prostatektomie und des kontrollierten Zuwartens, andererseits aber auch neue diagnostische Möglichkeiten. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit von direkten zeitlich parallelen Vergleichen für eine hinreichend sichere Ergebnisinterpretation, um solchen Weiterentwicklungen in gebührender Weise und fair Rechnung tragen zu können.

### *Schlussfolgerung*

Letztlich führen die in den Stellungnahmen vorgebrachten Kritikpunkte zu keiner Änderung des bereits im Vorbericht getroffenen Fazits. Insgesamt fand die Feststellung des vorliegenden Berichts, es fehle belastbare Evidenz für eine Nutzenbewertung, im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung breite Zustimmung, und der Forderung nach ausreichend ergebnissicheren Studien wurde allgemein zugestimmt.

### **Sensitivitätsbetrachtung**

Im Verlauf der Berichterstellung wurden neun Studien, beschrieben in elf Publikationen, ausgeschlossen, die zunächst als potenziell relevant eingestuft worden waren. Dies wird im vorliegenden Bericht in Abschnitt 5.1.7 für jede einzelne Studie im Detail begründet. Der Schritt wurde erforderlich, weil die gefundenen Mängel ein Ausmaß annahmen, das eine ausreichend sichere Interpretation unmöglich machte. Die folgende Sensitivitätsbetrachtung beschreibt den Einfluss dieser neun Studien auf das Gesamtergebnis zu den jeweiligen Zielgrößen des Berichts, gesetzt den Fall, sie wären nicht ausgeschlossen worden (siehe hierzu auch Anhang I, Tabelle 27 bis Tabelle 29).

#### *Krankheitsspezifische Mortalität*

Die Studie Tward 2006 untersuchte als Einzige den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Der Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie zeigte zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, im Trend weist die Brachytherapie jedoch eine um den Faktor 1,77 höhere prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit auf ( $p = 0,054$ ). Die obere Grenze des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls reicht bis zu einem relativen Risiko von 3,15. Dies kann sicher nicht als Äquivalenz bzw. Gleichwertigkeit interpretiert werden (siehe oben).

Der Vergleich der Brachytherapie zur so genannten Vergleichsgruppe „ohne definitive Behandlung“ kann nicht dem Vergleich zum kontrollierten Abwarten gleichgestellt werden, da unklar bleibt, welche konkrete klinische Situation dies repräsentieren soll. Im Übrigen muss davon ausgegangen werden, dass der Vergleich durch unbekannte (und damit nicht kontrollierbare) Störgrößen verzerrt wird (siehe Studienbeschreibung in Abschnitt 5.1.7).

Zusammenfassend ergibt sich bzgl. des Kriteriums „Krankheitsspezifische Mortalität“ auch bei Betrachtung der ausgeschlossenen, als potenziell relevant betrachteten Studien keine Änderung der Gesamtaussage.

#### *PSA-rezidivfreies Überleben*

Würden den sechs Studien zur Bewertung des PSA-rezidivfreien Überlebens die Studien von Borchers 2004, Potters 2003 und Wallner 2003 hinzugefügt, käme es zu keiner Änderung der diesbezüglichen Gesamtaussage.

#### *Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Fügt man den drei Studien zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001) die fünf ausgeschlossenen hinzu (Downs 2003, Eton 2001, Livartowski 2003, Miller 2005, Soderdahl 2005), ergibt sich folgendes Bild: Ähnlich wie dies zuvor ohne Berücksichtigung der ausgeschlossenen Studien berichtet wurde, zeichnet sich keine eindeutige Überlegenheit der Brachytherapie über deren Alternativen Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie ab. Drei Studien (Eton 2001, Downs 2003, Livartowski 2003)

berichten für einen Beobachtungszeitraum von 0–6 Monaten unterschiedliche Effektrichtungen in einzelnen Lebensqualitätskategorien, wie „Körperliches Wohlbefinden“, „Soziales Wohlbefinden“, „Gesundheit im Allgemeinen“ und „Schmerz“. Nach mehr als einem Jahr Betrachtungszeitraum sind keine Unterschiede mehr erkennbar, sodass sich die Aussage des Berichts zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Hinzunahme der Ergebnisse der ausgeschlossenen Studien nicht ändert.

#### *Krankheitsspezifische Lebensqualität*

In einer gemeinsamen Betrachtung aller Ergebnisse einschließlich derer aus den ausgeschlossenen Studien (Downs 2003, Litwin 2004, Miller 2005, Soderdahl 2005) zeichnet sich, ähnlich wie dies im vorliegenden Bericht beschrieben wird, eine Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie bezüglich der Potenserhaltung ab. Eine Studie (Soderdahl 2005) deutet zusätzlich auf einen möglichen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie in der Ausbildung einer Inkontinenz hin. Dieser Vorteil konnte jedoch nicht durch die Ergebnisse der beiden anderen ausgeschlossenen Studien untermauert werden. Störungen des Enddarms und Harntrakts (obstruktive/irritative Beeinträchtigung) betreffend wiesen je zwei Studien (Miller 2005, Litwin 2004, Soderdahl 2005) sogar auf eine Unterlegenheit der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie hin.

#### *Funktion und Symptome*

Im vorliegenden Bericht werden zu dieser Zielgröße die Ergebnisse von drei Studien beschrieben. Unter Hinzuziehung der ausgeschlossenen sieben Studien zeichnet sich eine einheitliche Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie lediglich bei der Sexualfunktion ab. Für die Kategorien „Harntraktsymptome“, „Inkontinenzsymptomatik“ und „Körperliche Funktion“ zeigen die Ergebnisse im erweiterten Studienpool in gegensätzliche Richtungen. Allenfalls ein Trend zu Ungunsten der Brachytherapie wird bei der „Körperlichen Funktion“ zu einem frühen Zeitpunkt (<1 Jahr) erkennbar, der sich aber nach einem Jahr nicht mehr zeigt. Bei der Enddarmfunktion ergeben sich Hinweise auf einen Nachteil der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie.

#### *Zusammenfassung der Sensitivitätsbetrachtung*

Die Einbeziehung der ausgeschlossenen Studien führt zu mehr widersprüchlichen Ergebnissen, ohne dass diese in Summe den zurückhaltenden Aussagen zum Nutzen der Brachytherapie des vorliegenden Berichts widersprechen. Bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität und bei der Organfunktion werden gar mögliche Nachteile der Brachytherapie hinsichtlich der Enddarmfunktion gegenüber der Prostatektomie sichtbar(er).

#### **Medizinische Notwendigkeit**

Die medizinische Notwendigkeit ist ein wissenschaftlich bislang nicht eindeutig definierter Begriff. In § 27 Abs. 1 SGB V wird die Anwendung der medizinischen Notwendigkeit im

Kontext der Erstattungsfähigkeit medizinischer Leistungen beschrieben, jedoch nicht definiert: „*Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.*“ In diesem Zusammenhang müsste also für einen (wissenschaftlichen) Beleg der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie der wissenschaftliche Nachweis vorliegen, dass das lokal begrenzte Prostatakarzinom durch deren Anwendung geheilt, die Verschlimmerung verhindert bzw. die Krankheitsbeschwerden gelindert werden, und dass dies ohne die Anwendung der Brachytherapie nicht oder nicht in diesem Ausmaß möglich ist. Des Weiteren scheint in diesem Zusammenhang von Bedeutung, dass bestimmte Aspekte des Nutzens, nämlich der patientenseitige Aufwand sowie die Patientenzufriedenheit, hier nicht aufgezählt werden. Im §34 Abs. 1 SGB V werden darüber hinaus Arzneimittel von der Versorgung ausgeschlossen, „*bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht.*“

Offenbar geht der Begriff der medizinischen Notwendigkeit über den Begriff des Nutzens hinaus. Für den Nachweis der medizinischen Notwendigkeit ist somit der Nachweis des Nutzens eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung. Die Notwendigkeit einer bestimmten medizinischen Maßnahme berücksichtigt über den Nutzen dieser Maßnahme hinaus unter anderem Werte, Ressourcen, Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität und Bewertungen aller möglichen Alternativen einschließlich der Folgen des Verzichts auf die zu beurteilende Maßnahme.

Daher umfasst die medizinische Notwendigkeit im Kontext der vorliegenden Verfahrensbeurteilung auch Komponenten, die sich einer wissenschaftlichen Bewertung zumindest teilweise entziehen können, wie beispielsweise die ggf. subjektiv unterschiedliche Einschätzung der Relevanz der zu Grunde liegenden medizinischen Problematik einschließlich der Einschätzung der unterschiedlichen Schwere der Krankheitsbilder. Weiterhin muss die zu bewertende medizinische Intervention im Kontext verfügbarer Therapiealternativen und der Versorgungsrealität gesehen werden. Hierfür sind in erster Linie direkte Vergleichsstudien und andere Ergebnisse der Versorgungsforschung im Kontext des betreffenden Einsatzgebietes der zu beurteilenden Maßnahme erforderlich.

Liegen keine direkten Vergleichsstudien vor, könnten alternativ ggf. indirekte Vergleiche herangezogen werden. Diese sind jedoch methodisch problematisch [87] und erfordern eine systematische Nutzenbewertung aller dieser Therapiealternativen anhand der gleichen Kriterien wie derjenigen zur Bewertung der in Frage stehenden medizinischen (Prüf-)Intervention. Eine solche systematische Nutzenbewertung der Therapiealternativen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wäre allerdings im Rahmen eines solchen Berichts nicht mehr leistbar und war folgerichtig auch nicht vorgesehen.

Die Prävalenz des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und dessen potenziell tödlicher Verlauf (siehe Abschnitt 1) zeigen im Prinzip die hohe Relevanz der gegebenen medizinischen Problematik. Ist die Diagnose einmal gestellt, bedürfen die Patienten einer adäquaten medizini-

schen Betreuung. Für die Behandlung der Erkrankung stehen als Therapiealternative mit kurativer Zielsetzung die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie zur Verfügung. Als Alternative ohne kurative Zielsetzung besteht die Möglichkeit des kontrollierten Abwartens [13,14].

Lediglich für die radikale Prostatektomie existiert der Nachweis, dass sie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben erhöht. Allerdings sind die Patienten aus der einzigen dieser Aussage zu Grunde liegenden Studie zumindest zum Teil nicht (mehr) mit denjenigen Patienten vergleichbar, bei denen heutzutage die Diagnose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gestellt wird. Es liegt also das Dilemma vor, dass sowohl für die in dem vorliegenden Bericht zu bewertende Intervention als auch zu den vorhandenen Therapiealternativen belastbare Evidenz für einen direkten patientenrelevanten Nutzen in nur einem sehr begrenzten Umfang vorliegt. Allerdings wird es andererseits auch nur schwer vermittelbar sein, Patienten mit der Diagnose einer bösartigen Erkrankung in einem sehr frühen Stadium die Möglichkeit einer potenziell kurativen Behandlung vorzuenthalten.

Die radikale Prostatektomie, als die im Hinblick auf den direkten patientenrelevanten Nutzen noch am besten evaluierte Therapieoption, ist gleichzeitig die am stärksten invasive Maßnahme mit einer nicht unerheblichen Begleitmorbidität (Sexualfunktion, Harnkontinenz). Therapiealternativen mit vergleichbarer Wirksamkeit bezogen auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben bei gleichzeitig reduzierten behandlungsabhängigen Komplikationen wären also wünschenswert. Zwar haben diese Komplikationen unmittelbar Auswirkungen auf die Lebensqualität, jedoch kann bei der Bewertung von Therapiealternativen zur radikalen Prostatektomie, die auf eine Reduktion der Komplikationen abzielen, gemäß §34 Abs. 1 SGB V nicht allein eine Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund stehen, sondern vornehmlich die Möglichkeit der Heilung.

Auf Grund des Fehlens direkter und aussagekräftiger Vergleichsstudien kann das Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht als wissenschaftlich belegt angesehen werden.

## 7. FAZIT

Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Enddarmfunktion.

Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor.

Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus, da ein möglicher Schaden bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen zu definieren.

## 8. LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

### Prospektive vergleichende Kohortenstudien (IIb<sup>1</sup>)

Borchers 2004 [48]

- Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M et al. Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU International* 2004; 94(6): 805–811.

D'Amico 2003 [52]

- D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063–1067.

Lee 2001 [56]

- Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 614–623.

Talcott 2003 [59]

- Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3979–3986.

### Retrospektive vergleichende Studien (III)

Beyer 2000 [46,47]

- Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263–267.
- Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 111–117.

---

<sup>1</sup> Evidenzstufeneinteilung gemäß Verfahrensordnung des G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (2005); gelesen unter [www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs2/beschluesse/2005-09-20-VO-BANZ.pdf](http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs2/beschluesse/2005-09-20-VO-BANZ.pdf) [letzter Zugriff am 5.05.01.2007]

Bradley 2004 [49,50]

- Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU International* 2004; 94(7): 1003–1009.
- Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(5): 736–742.

D'Amico 1998 [51]

- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969–974.

Davis 2001 [53]

- Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: Differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166(3): 947–952.

Kupelian 2004 [54,55]

- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25–33.
- Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1): 29–33.

Sharkey 2005 [57,58]

- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34–44.
- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3(3): 250–257.

Zelevsky 1999 [60]

- Zelevsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517–522.

## 9. LITERATUR

- [1] Bostwick DG. Prospective origins of prostate carcinoma: Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1996; 78(2): 330–336.
- [2] Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M et al. Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 15. Sep. 2006]. Gelesen unter: [http://www.rki.de/cln\\_011/nn\\_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006\\_templateId=raw\\_property=publicationFile.pdf/kid2006](http://www.rki.de/cln_011/nn_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006_templateId=raw_property=publicationFile.pdf/kid2006).
- [3] Becker N, Deeg E. Internet-Seiten zum Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland [Online-Text]. 2001 [Zugriff am 27. Sep. 2005]. Gelesen unter: [http://www.dkfz.de/epi/Home\\_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame5.htm](http://www.dkfz.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame5.htm).
- [4] Hanley AJ, Choi BC and Holowaty EJ. Cancer mortality among Chinese migrants: a review. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 255–265.
- [5] Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150(3): 797–802.
- [6] Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1): 404–406.
- [7] Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol* 1980; 124(5): 626–631.
- [8] Schmeller N. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Urogenitale Tumoren [Online-Text]. [Zugriff am 04. Okt. 2005]. Gelesen unter: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung-010220/uro/index.htm#1.%20PROSTATAKARZINOM>.
- [9] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293(17): 2095–2101.
- [10] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58(6): 843–848.
- [11] Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997; 79(7): 1370–1380.
- [12] Stamey TA. Preoperative serum prostate-specific antigen (PSA) below 10 microg/l predicts neither the presence of prostate cancer nor the rate of postoperative PSA failure. *Clin Chem* 2001; 47(4): 631–634.

- [13] Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2003; 7(33): 1–157.
- [14] Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 29. Okt. 2005]. Gelesen unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/70b.pdf>.
- [15] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May 12; 352(19): 1977–1984.
- [16] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Der Urologe A* 1999; 38: 388–401.
- [17] Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer. A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer [Online-Text]. [Zugriff am 6. Okt. 2005]. Gelesen unter: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp88syn.htm>.
- [18] Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995; 154(6): 2144–2148.
- [19] Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 2004; 291(22): 2713–2719.
- [20] Ash D, Flynn A, Battermann J, Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315–321.
- [21] Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4): 789–799.
- [22] Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 804–818.
- [23] IQWiG. Berichtsplan zum Bericht "Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom." (Auftrag N04-02) 22. November 2005. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 22. Nov.

- 2005]. Gelesen unter: [http://www.iqwig.de/media/auftr\\_ge/files/berichtsplan\\_ne/05-11-22\\_Berichtsplan\\_N04\\_02\\_.pdf](http://www.iqwig.de/media/auftr_ge/files/berichtsplan_ne/05-11-22_Berichtsplan_N04_02_.pdf).
- [24] Roehrborn CG, Preminger G, Newhall P, Denstedt J, Razvi H, Chin LJ et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: results of a randomized, double-blind, multicenter, sham-controlled trial. *Urology* 1998; 51(1): 19–28.
- [25] Litwin MS, Steinberg M, Malin J, Naitoh J, McGuigan KA, Steinfeld R et al. Prostate Cancer Patient Outcomes and Choice of Providers: Development of an Infrastructure for Quality Assessment. *RAND* 2000: 248.
- [26] Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines, Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *Can Med Assoc J* 2001; 164(7): 975–981.
- [27] Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35(1): 1–39.
- [28] Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors. *Cancer* 2001; 92(6): 1451–1459.
- [29] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557–560.
- [30] Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 557–566.
- [31] Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2772–2780.
- [32] Herstein A, Wallner K, Merrick G, Mitsuyama H, Armstrong J, True L et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J* 2005; 11(5): 385–389.
- [33] Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, Grossfeld GD, Kane CJ, Mehta SS et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer - Data from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170(5): 1822–1827.
- [34] Litwin MS, Sadetsky N, Pasta DJ, Lubeck DP. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: A longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. *J Urol* 2004; 172(2): 515–519.

- [35] Livartowky, Groupe français sur l'évaluation médico-économique du cancer de la prostate. Evaluation médico-économique de la curiethérapie dans le cancer localisé de la prostate comparée à la prostatectomie radicale et à la radiothérapie externe: 1er rapport définitif. Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses 2000. S. 1–81.
- [36] Buron C, Le Vu B, Cosset J, Pommier P, Peiffert D et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: Results of a french multicenter prospective medico-economic study. In preparation 2006.
- [37] Potters L, Huang D, Fearn P, Kattan MW. The effect of isotope selection on the prostate-specific antigen response in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003; 2(1): 26–31.
- [38] Reis F, Netto NR, Reinato JA, Thiel M, Zani E. The impact of prostatectomy and brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2004; 36(2): 187–190.
- [39] Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, Given RW, Lynch DF, Shaves M et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer. *J Endourol* 2005; 19(3): 318–326.
- [40] Tward J, Lee C, Pappas L, Szabo A, Gaffney et al. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer* [Epub ahead of print] 2006; 107(10): 2392–2400.
- [41] Wallner K, Merrick G, True L, Kattan MW, Cavanagh W, Simpson C et al. Iodine-125 vs palladium-103 for low-risk prostate cancer: Preliminary urinary functional outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Journal of Brachytherapy International* 2000; 16: 151–155.
- [42] Wallner K, Merrick G, True L, Cavanagh W, Simpson C, Butler W et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: Morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Cancer J* 2002; 8(1): 67–73.
- [43] Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5): 1297–1303.
- [44] Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Lief JH, Sutlief S. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer* 2001; 96(5): 313–319.
- [45] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B, Cleavinger S. Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2003; 2(3): 147–157.

- [46] Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263–267.
- [47] Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 111–117.
- [48] Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M et al. Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU International* 2004; 94(6): 805–811.
- [49] Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU International* 2004; 94(7): 1003–1009.
- [50] Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(5): 736–742.
- [51] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969–974.
- [52] D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063–1067.
- [53] Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: Differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166(3): 947–952.
- [54] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25–33.
- [55] Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1): 29–33.
- [56] Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical

- prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 614–623.
- [57] Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34–44.
- [58] Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3(3): 250–257.
- [59] Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3979–3986.
- [60] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517–522.
- [61] Consensus statement: Guidelines for psa following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035–1041.
- [62] Zagras GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 213–221
- [63] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 31–40.
- [64] Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 1180–1184.
- [65] Anderson RN. National vital statistics reports from the centers for disease control and prevention National center for health statistics (NCHS) [Online-Text]. 7. Feb. 2001 [Zugriff am 15. Sep. 2006]; 9. Gelesen unter: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr48/nvs48\\_18.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr48/nvs48_18.pdf).
- [66] Fairclough DL. Patient reported outcomes as endpoints in medical research. *Stat Methods Med Res* 2004; 13(2): 115–138.
- [67] Defining Biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2006; 65(4): 965–974.

- [68] FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer – 21–22. Juni 2004, Bethesda, Maryland [Online-Text]. 24. Juni 2005 [Zugriff am 8. Dez. 2006]. Gelesen unter: [www.fda.gov/cder/drug/cancer\\_endpoints/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/cancer_endpoints/default.htm).
- [69] Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fishers Lane, Rockville [Online-Text]. April 2005 [Zugriff am 4. Dez. 2006]. Gelesen unter: [www.fda.gov/cder/guidance/6592dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6592dft.pdf).
- [70] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med.* 1989; 8(4): 431–40. .
- [71] Valicenti R, Desilvio M, Hanks G, Porter A, Brereton H, Shipley W, Sandler H. surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: Validation from an analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 [A4549]. *J Clin Oncol* 2005; 23(16).
- [72] Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality - results of a systematic review. *Biometrical J* 2005; 47: 12–27.
- [73] EMEA. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the choice of the non-inferiority margin [Online-Text]. 27.Jul.2005 [Zugriff am 16. Sep. 2006]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
- [74] Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(11): 781–789.
- [75] Langley S, Henderson A, Laing R. The SPIRIT of research: a new well-funded randomized study comparing brachytherapy with radical prostatectomy is about to open in the UK. *BJU International* 2004; 93(1): 6–7.
- [76] Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4158–4162.
- [77] Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic review of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316–381.
- [78] Paulson D, Lin G, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1982; 128(3): 502–504.
- [79] Isaka S, Shimazaki J, Akimoto S, Okada K, Yoshida O, et al. A prospective randomized trial for treating stages B2 and C prostate cancer: radical surgery or irradiation with neoadjuvant endocrine therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 1994; 24(4): 218–223.

- [80] Bratt O. Watching the face of Janus – active surveillance as a strategy to reduce over-treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* [Online-Ausgabe] 2006; 50(3): 410–412.
- [81] Wong Y, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz J et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA*. 2006; 296(22): 2683–2693.
- [82] Medical services advisory committee. MSAC application 1089: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2005.
- [83] Swedish council on technology assessment in health care (SBU). Findings by SBU Alert: Brachytherapy for prostate cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 26. Juni 2006]. Gelesen unter: <http://www.sbu.se/www/index.asp>.
- [84] Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Canada: AHFMR; 1999.
- [85] Michl UH, Friedrich MG, Graefen M, Haese A, Heinzer H, Huland H. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006; 176(1): 227–231.
- [86] Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20. September 2005, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005, S. 16 998, in Kraft getreten am 1. Oktober 2005, zuletzt geändert am 18. April 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006, S. 4876, in Kraft getreten am 7. Juli 2006 2005 [Zugriff am 4. Jan. 2007]. Gelesen unter: [www.g-ba.de/cms/upload/pdf/richtlinien/2006-07-07-VerfO.pdf](http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/richtlinien/2006-07-07-VerfO.pdf).
- [87] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D’Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2000; 9(26): 1–147.

**ANHANG A – SUCHSTRATEGIE****Ovid: MEDLINE – Primärrecherche**

Datum der Suche: 08.12.2005 – 9:35 Uhr

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: Ovid MEDLINE(R) 1966 to November Week 3 2005

Treffer: 1602 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASMS/	1634143
2	(cancer or tumo?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$.ab,ot,ti.	1350048
3	1 or 2	1984555
4	exp PROSTATE/	18209
5	prostat\$.ab,ot,ti.	75969
6	4 or 5	78560
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>53962</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	81694
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or ja-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	260360
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>285158</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	9987
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	6105
13	11 or 12	11043
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$.ab,ot,ti.	498838
15	10 and 14	19691
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	15290
17	13 or 15 or 16	40396
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>2242</b>
19	exp RADIOTHERAPY, HIGH-ENERGY/	13543
20	exp RADIOTHERAPY, CONFORMAL/	2601
21	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	894
22	(imrt or intensity modulat\$ radio-therap\$.ab,ot,ti.	1210
23	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pi-meson\$ or pion\$.ab,ot,ti.	95741
24	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	2207376

#	Search History	Results
<b>25</b>	<b>19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)</b>	<b>36243</b>
<b>26</b>	<b>7 and (10 or 25)</b>	<b>7915</b>
27	exp PROSTATECTOMY/	12402
28	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	9720
29	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	6247
<b>30</b>	<b>7 and (27 or 28 or 29)</b>	<b>9895</b>
31	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or expectant management or (wait adj5 see) or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	5851
<b>32</b>	<b>7 and 31</b>	<b>371</b>
33	exp PLACEBOS/	24212
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	94886
<b>35</b>	<b>7 and (33 or 34)</b>	<b>449</b>
<b>36</b>	<b>18 and (26 or 30 or 32 or 35)</b>	<b>2174</b>
37	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	208988
38	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	69859
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.hw.	39966
40	RANDOM ALLOCATION.hw.	54141
41	DOUBLE BLIND METHOD.hw.	84061
42	SINGLE BLIND METHOD.hw.	9446
43	or/37-42	355301
44	(ANIMALS not HUMAN).hw.	3804216
<b>45</b>	<b>43 not 44</b>	<b>327337</b>
46	CLINICAL TRIAL.pt.	420410
47	exp CLINICAL TRIALS/	171709
48	(clin\$ adj25 trial\$.ab,ot,ti.	115947
49	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	83426
50	PLACEBOS.hw.	24212
51	placebo\$.ab,ot,ti.	91881
52	random\$.ab,ot,ti.	323656
53	RESEARCH DESIGN.hw.	42915
54	or/46-53	757357
55	54 not 44	667867
<b>56</b>	<b>55 not 45</b>	<b>350586</b>
57	COMPARATIVE STUDY.hw.	1233790
58	exp EVALUATION STUDIES/	539139
59	FOLLOW UP STUDIES.hw.	308818
60	PROSPECTIVE STUDIES.hw.	195111
61	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ab,ot,ti.	1591507
62	or/57-61	3165426
63	62 not 44	2229328
<b>64</b>	<b>63 not (45 or 56)</b>	<b>1760387</b>
<b>65</b>	<b>45 or 56 or 64</b>	<b>2438310</b>

#	Search History	Results
66	CASE-CONTROL STUDIES/	71143
67	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$.ab,ot,ti.	2328728
68	exp CONTROL GROUPS/	677
69	(evaluation stud\$ or control group\$.ab,ot,ti.	142388
70	exp MULTICENTER STUDIES/	9496
71	(multi?center adj3 stud\$.ab,ot,ti.	13472
<b>72</b>	<b>or/66-71</b>	<b>2415935</b>
<b>73</b>	<b>limit 36 to "review articles"</b>	<b>401</b>
74	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/	6327
75	exp QUALITY ASSURANCE, HEALTH CARE/	143277
76	exp PROFESSIONAL REVIEW ORGANIZATIONS/	2650
77	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$.ab,ot,ti.	746
<b>78</b>	<b>or/74-77</b>	<b>149669</b>
<b>79</b>	<b>36 and (65 or 72 or 73 or 78)</b>	<b>1650</b>
<b>80</b>	<b>limit 79 to humans</b>	<b>1629</b>
<b>81</b>	<b>remove duplicates from 80</b>	<b>1602</b>

### Ovid: Medline – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.06.2006 – 15:35 Uhr

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: Ovid MEDLINE(R) In-Process, Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) 1966 to June Week 3 2006

Treffer: 119 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASMS/	1753439
2	(cancer or tumor?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$.ab,ot,ti.	1493125
3	1 or 2	2157512
4	exp PROSTATE/	18728
5	prostat\$.ab,ot,ti.	83520

#	Search History	Results
6	4 or 5	86136
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>60202</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	91254
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or x-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	294497
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>321906</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	10696
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	6795
13	11 or 12	12036
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$.ab,ot,ti.	547786
15	10 and 14	22003
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	16917
17	13 or 15 or 16	44902
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>2452</b>
19	exp RADIOTHERAPY, HIGH-ENERGY/	14175
20	exp RADIOTHERAPY, CONFORMAL/	3056
21	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	1045
22	(imrt or intensity modulat\$ radiotherap\$.ab,ot,ti.	1520
23	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pi-meson\$ or pion\$.ab,ot,ti.	111745
24	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	2448169
<b>25</b>	<b>19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)</b>	<b>40523</b>
<b>26</b>	<b>7 and (10 or 25)</b>	<b>8777</b>
27	exp PROSTATECTOMY/	13045
28	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	10631
29	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	5679
<b>30</b>	<b>7 and (27 or 28 or 29)</b>	<b>10430</b>
31	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or expectant management or (wait adj5 see) or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	5720
<b>32</b>	<b>7 and 31</b>	<b>425</b>
33	exp PLACEBOS/	25228
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	102691
<b>35</b>	<b>7 and (33 or 34)</b>	<b>517</b>
<b>36</b>	<b>18 and (26 or 30 or 32 or 35)</b>	<b>2369</b>
37	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	226999
38	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	73527
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRI-	45846

#	Search History	Results
	ALS.hw.	
40	RANDOM ALLOCATION.hw.	57523
41	DOUBLE BLIND METHOD.hw.	88538
42	SINGLE BLIND METHOD.hw.	10224
43	or/37-42	385177
44	(ANIMALS not HUMAN).hw.	3961544
<b>45</b>	<b>43 not 44</b>	<b>354613</b>
46	CLINICAL TRIAL.pt.	449255
47	exp CLINICAL TRIALS/	189165
48	(clin\$ adj25 trial\$.ab,ot,ti.	128669
49	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	88614
50	PLACEBOS.hw.	25228
51	placebo\$.ab,ot,ti.	99746
52	random\$.ab,ot,ti.	370839
53	RESEARCH DESIGN.hw.	45447
54	or/46-53	844924
55	54 not 44	748091
<b>56</b>	<b>55 not 45</b>	<b>406376</b>
57	COMPARATIVE STUDY.hw.	1311861
58	exp EVALUATION STUDIES/	580457
59	FOLLOW UP STUDIES.hw.	329856
60	PROSPECTIVE STUDIES.hw.	211498
61	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ab,ot,ti.	1753876
62	or/57-61	3428040
63	62 not 44	2440214
<b>64</b>	<b>63 not (45 or 56)</b>	<b>1919852</b>
<b>65</b>	<b>45 or 56 or 64</b>	<b>2680841</b>
66	CASE-CONTROL STUDIES/	78583
67	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$.ab,ot,ti.	2540111
68	exp CONTROL GROUPS/	705
69	(evaluation stud\$ or control group\$.ab,ot,ti.	157784
70	exp MULTICENTER STUDIES/	10790
71	(multi?center adj3 stud\$.ab,ot,ti.	14976
<b>72</b>	<b>or/66-71</b>	<b>2637304</b>
<b>73</b>	<b>limit 36 to "review articles"</b>	<b>429</b>
74	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/	6592
75	exp QUALITY ASSURANCE, HEALTH CARE/	152384
76	exp PROFESSIONAL REVIEW ORGANIZATIONS/	2654
77	(human technolog\$ as?es?ment\$ or	879

#	Search History	Results
	HTA\$.ab,ot,ti.	
<b>78</b>	<b>or/74-77</b>	<b>159123</b>
<b>79</b>	<b>36 and (65 or 72 or 73 or 78)</b>	<b>1799</b>
<b>80</b>	<b>limit 79 to humans [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations; records were retained]</b>	<b>1778</b>
<b>81</b>	<b>remove duplicates from 80</b>	<b>1751</b>
<b>82</b>	<b>limit 81 to ed="20051206-20060618"</b>	<b>119</b>

### Ovid: EMBASE – Primärrecherche

Datum der Suche: 08.12.2005 – 10:15 Uhr  
 Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache  
 Datenbank: EMBASE(R), 1980 to 2005 Week 49  
 Treffer: 1527 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASM/	1177829
2	(cancer or tumo?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$.ab,ot,ti.	1088800
3	1 or 2	1492250
4	exp PROSTATE/	8727
5	prostat\$.ab,ot,ti.	63766
6	4 or 5	64612
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>46509</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	113213
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or ja-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	206012
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>240908</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	9940
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	5994
13	11 or 12	10746
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$.ab,ot,ti.	411751
15	10 and 14	18224
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	13653
17	13 or 15 or 16	37646

#	Search History	Results
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>2129</b>
19	exp MEGAVOLTAGE RADIOTHERAPY/	1191
20	exp COMPUTER ASSISTED RADIO-THERAPY/	1027
21	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	872
22	(imrt or intensity modulat\$ radio-therap\$).ab,ot,ti.	1221
23	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pi-meson\$ or pion\$).ab,ot,ti.	87189
24	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	1861983
<b>25</b>	<b>19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)</b>	<b>24756</b>
<b>26</b>	<b>7 and (10 or 25)</b>	<b>7677</b>
27	exp PROSTATECTOMY/	9477
28	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	8269
29	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	5263
<b>30</b>	<b>7 and (27 or 28 or 29)</b>	<b>9058</b>
31	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or expectant management or (wait adj5 see) or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	4898
<b>32</b>	<b>7 and 31</b>	<b>339</b>
33	exp PLACEBO/	82067
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	91536
<b>35</b>	<b>7 and (33 or 34)</b>	<b>698</b>
<b>36</b>	<b>18 and (26 or 30 or 32 or 35)</b>	<b>2059</b>
37	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	100738
38	exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL/	367866
39	exp RANDOMIZATION/	17109
40	DOUBLE BLIND PROCEDURE/	57852
41	SINGLE BLIND PROCEDURE/	5612
42	or/37-41	391128
43	(ANIMAL not HUMAN).hw.	1751041
<b>44</b>	<b>42 not 43</b>	<b>388313</b>
45	exp CLINICAL TRIALS/	367866
46	(clin\$ adj25 trial\$).ab,ot,ti.	108932
47	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	80246
48	exp PLACEBO/	82067
49	placebo\$.ab,ot,ti.	88724
50	random\$.ab,ot,ti.	290356
51	METHODOLOGY/	391265
52	or/45-51	1032004
53	52 not 43	951858
<b>54</b>	<b>53 not 44</b>	<b>565989</b>
55	exp COMPARATIVE STUDY/	228446

#	Search History	Results
56	exp EVALUATION STUDIES/	37648
57	exp FOLLOW UP/	172687
58	exp PROSPECTIVE STUDY/	51430
59	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ot,ti.	1374387
60	or/55-59	1708397
61	60 not 43	1320951
<b>62</b>	<b>61 not (44 or 54)</b>	<b>1016305</b>
<b>63</b>	<b>44 or 54 or 62</b>	<b>1970607</b>
64	CASE-CONTROL STUDIES/	12683
65	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$).ab,ot,ti.	1993167
66	CONTROL GROUPS/	232
67	(evaluation stud\$ or control group\$).ab,ot,ti.	122536
68	MULTICENTER STUDIES/	33781
69	(multi?center adj3 stud\$).ab,ot,ti.	12823
<b>70</b>	<b>or/64-69</b>	<b>2057102</b>
71	exp META-ANALYSIS/	23648
72	exp SYSTEMATIC-REVIEW/	7110
73	exp REVIEW LITERATURE/	7072
74	(meta?analys#s\$ or review\$).pt.	612971
75	(meta?analys\$ or (meta adj25 analy\$) or data pooling\$ or ((review\$ or search\$ or overview\$) and (database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane\$ or cinahl or systemat\$)).ab,ot,ti.	49182
<b>76</b>	<b>or/71-75</b>	<b>657693</b>
77	exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/	3978
78	exp HEALTH CARE QUALITY/	499762
79	exp PROFESSIONAL STANDARDS REVIEW ORGANIZATION/	240
80	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$).ab,ot,ti.	840
<b>81</b>	<b>or/77-80</b>	<b>500454</b>
<b>82</b>	<b>36 and (63 or 70 or 76 or 81)</b>	<b>1628</b>
<b>83</b>	<b>limit 82 to human</b>	<b>1530</b>
<b>84</b>	<b>remove duplicates from 83</b>	<b>1527</b>

### Ovid: EMBASE – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.06.2006 – 15:55 Uhr

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit

zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: EMBASE 1980 to 2006 Week 24

Treffer: 174 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASM/	1226843
2	(cancer or tumo?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$.ab,ot,ti.	1134000
3	1 or 2	1552308
4	exp PROSTATE/	9077
5	prostat\$.ab,ot,ti.	67213
6	4 or 5	68078
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>49373</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	119139
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or x-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	213827
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>250947</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	10500
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	6328
13	11 or 12	11327
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$.ab,ot,ti.	434771
15	10 and 14	19155
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	14180
17	13 or 15 or 16	39445
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>2316</b>
19	exp MEGAVOLTAGE RADIOTHERAPY/	1200
20	exp COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY/	1176
21	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	936
22	(imrt or intensity modulat\$ radiotherap\$.ab,ot,ti.	1392
23	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pi-meson\$ or pion\$.ab,ot,ti.	90567
24	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	1942034
<b>25</b>	<b>19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)</b>	<b>26122</b>
<b>26</b>	<b>7 and (10 or 25)</b>	<b>8209</b>
27	exp PROSTATECTOMY/	10163
28	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	8796
29	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or	5507

#	Search History	Results
	dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	
<b>30</b>	<b>7 and (27 or 28 or 29)</b>	<b>9709</b>
31	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or expectant management or (wait adj5 see) or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	5208
<b>32</b>	<b>7 and 31</b>	<b>370</b>
33	exp PLACEBO/	87380
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	95084
<b>35</b>	<b>7 and (33 or 34)</b>	<b>798</b>
<b>36</b>	<b>18 and (26 or 30 or 32 or 35)</b>	<b>2242</b>
37	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	106396
38	exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL/	391809
39	exp RANDOMIZATION/	19284
40	DOUBLE BLIND PROCEDURE/	60047
41	SINGLE BLIND PROCEDURE/	5923
42	or/37-41	416570
43	(ANIMAL not HUMAN).hw.	1791482
<b>44</b>	<b>42 not 43</b>	<b>413189</b>
45	exp CLINICAL TRIALS/	391809
46	(clin\$ adj25 trial\$.ab,ot,ti.	115595
47	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	82938
48	exp PLACEBO/	87380
49	placebo\$.ab,ot,ti.	92124
50	random\$.ab,ot,ti.	306446
51	METHODOLOGY/	395017
52	or/45-51	1071359
53	52 not 43	988650
<b>54</b>	<b>53 not 44</b>	<b>578000</b>
55	exp COMPARATIVE STUDY/	243111
56	exp EVALUATION STUDIES/	42068
57	exp FOLLOW UP/	190018
58	exp PROSPECTIVE STUDY/	56472
59	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ab,ot,ti.	1433098
60	or/55-59	1792672
61	60 not 43	1392603
<b>62</b>	<b>61 not (44 or 54)</b>	<b>1071470</b>
<b>63</b>	<b>44 or 54 or 62</b>	<b>2062659</b>
64	CASE-CONTROL STUDIES/	13757
65	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$.ab,ot,ti.	2079422
66	CONTROL GROUPS/	262

#	Search History	Results
67	(evaluation stud\$ or control group\$.ab,ot,ti.	129618
68	MULTICENTER STUDIES/	35463
69	(multi?center adj3 stud\$.ab,ot,ti.	13463
<b>70</b>	<b>or/64-69</b>	<b>2146512</b>
71	exp META-ANALYSIS/	25840
72	exp SYSTEMATIC-REVIEW/	10420
73	exp REVIEW LITERATURE/	7724
74	(meta?analys#s\$ or review\$.pt.	654961
75	(meta?analys\$ or (meta adj25 analy\$) or data pooling\$ or ((review\$ or search\$ or overview\$) and (database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane\$ or cinahl or systemat\$)).ab,ot,ti.	53902
<b>76</b>	<b>or/71-75</b>	<b>703025</b>
77	exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/	4264
78	exp HEALTH CARE QUALITY/	539892
79	exp PROFESSIONAL STANDARDS REVIEW ORGANIZATION/	251
80	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$.ab,ot,ti.	907
<b>81</b>	<b>or/77-80</b>	<b>540631</b>
<b>82</b>	<b>36 and (63 or 70 or 76 or 81)</b>	<b>1786</b>
<b>83</b>	<b>limit 82 to human</b>	<b>1685</b>
<b>84</b>	<b>remove duplicates from 83</b>	<b>1679</b>
<b>85</b>	<b>limit 84 to em="200545-200624"</b>	<b>174</b>

### Ovid: CINAHL – Primärrecherche

Datum der Suche: 08.12.2005 – 11:45 Uhr  
 Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: Ovid CINAHL – Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature, 1982 to December Week 1 2005

Treffer: 54 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASMS/	49051
2	(cancer or tumo?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$.ab,ot,ti.	46371
3	1 or 2	64995
4	exp PROSTATE/	134

#	Search History	Results
5	prostat\$.ab,ot,ti.	3015
6	4 or 5	3033
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>2346</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	2529
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or ja-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	4921
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>6082</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	343
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	218
13	11 or 12	382
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$.ab,ot,ti.	31823
15	10 and 14	331
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	117
17	13 or 15 or 16	741
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>110</b>
19	exp COMPUTER ASSISTED RADIO-THERAPY/	10
20	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	17
21	(imrt or intensity modulat\$ radio-therap\$.ab,ot,ti.	22
22	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pi-meson\$ or pion\$.ab,ot,ti.	1877
23	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	133605
<b>24</b>	<b>19 or 20 or 21 or (22 and 23)</b>	<b>544</b>
<b>25</b>	<b>7 and (10 or 24)</b>	<b>286</b>
26	exp PROSTATECTOMY/	555
27	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	308
28	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	196
<b>29</b>	<b>7 and (26 or 27 or 28)</b>	<b>352</b>
30	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or (wait adj5 see) or expectant management or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	871
<b>31</b>	<b>7 and 30</b>	<b>54</b>
32	exp PLACEBOS/	2903
33	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	7013
<b>34</b>	<b>7 and (32 or 33)</b>	<b>19</b>

#	Search History	Results
<b>35</b>	<b>18 and (25 or 29 or 31 or 34)</b>	<b>105</b>
36	exp CLINICAL TRIALS/	34222
37	exp ANIMALS/	1098
38	36 not 37	34205
39	(clin\$ adj25 trial\$).ab,ot,ti.	10910
40	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	5019
41	exp PLACEBOS/	2903
42	placebo\$.ab,ot,ti.	6767
43	random\$.ab,ot,ti.	33367
44	STUDY DESIGN/	1819
45	or/39-44	43256
46	45 not 37	43227
47	exp COMPARATIVE STUDIES/	31267
48	exp EVALUATION RESEARCH/	8741
49	exp PROSPECTIVE STUDIES/	43114
50	exp AFTER CARE/	1838
51	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ot,ti.	85369
52	or/47-51	139182
53	52 not 37	139061
<b>54</b>	<b>38 or 46 or 53</b>	<b>167103</b>
55	CASE CONTROL STUDIES/	9185
56	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$).ab,ot,ti.	121394
57	CONTROL GROUP/	1612
58	(evaluation stud\$ or control group\$).ab,ot,ti.	9375
59	(multi?center adj3 stud\$).ab,ot,ti.	886
<b>60</b>	<b>or/55-59</b>	<b>129579</b>
61	exp META ANALYSIS/	4423
62	exp SYSTEMATIC REVIEW/	2269
63	(meta?analys#s\$ or review\$).pt.	41821
64	(meta?analys\$ or (meta adj25 analy\$) or data pooling\$ or ((review\$ or search\$ or overview\$) and (database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane\$ or cinahl or systemat\$))).ab,ot,ti.	12875
<b>65</b>	<b>or/61-64</b>	<b>54775</b>
66	exp OUTCOME ASSESSMENT/	3536
67	exp QUALITY OF HEALTH CARE/	88265
68	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$).ab,ot,ti.	23

#	Search History	Results
<b>69</b>	<b>or/66-68</b>	<b>88279</b>
<b>70</b>	<b>35 and (54 or 60 or 65 or 69)</b>	<b>54</b>
<b>71</b>	<b>70 not ANIMALS/</b>	<b>54</b>
<b>72</b>	<b>remove duplicates from 71</b>	<b>54</b>

### Ovid: CINAHL – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.06.2006 – 16:01 Uhr

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: CINAHL – Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature – 1982 to June Week 2 2006

Treffer: 5 insgesamt

#	Search History	Results
1	exp NEOPLASMS/	53568
2	(cancer or tumo?r\$ or neoplas\$ or car#inom\$ or adenocar#inom\$ or kar#inom\$ or malignanc\$ or abnormalit\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$).ab,ot,ti.	50351
3	1 or 2	70814
4	exp PROSTATE/	143
5	prostat\$.ab,ot,ti.	3245
6	4 or 5	3263
<b>7</b>	<b>3 and 6</b>	<b>2531</b>
8	exp RADIOTHERAPY/	2736
9	(radiotherap\$ or radiation\$ or ir?adiation\$ or ((isotop?? or x-ray or curie\$ or external beam) and (therap\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	5345
<b>10</b>	<b>8 or 9</b>	<b>6589</b>
11	exp BRACHYTHERAPY/	366
12	brach#therap\$.ab,ot,ti.	237
13	11 or 12	408
14	(interstit\$ or intern\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$).ab,ot,ti.	34708
15	10 and 14	366
16	((seed\$ or strand\$ or capsul\$ or pellet\$ or iodine or pal?adium or iridium or gold) and (implant\$ or deposit\$ or instal\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	129
17	13 or 15 or 16	811
<b>18</b>	<b>7 and 17</b>	<b>119</b>
19	exp COMPUTER ASSISTED RADIO-THERAPY/	13

#	Search History	Results
20	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	19
21	(imrt or intensity modulat\$ radio-therap\$.ab,ot,ti.	24
22	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavolt\$ or high-energy or particle\$ ac?eleration\$ or pimeson\$ or pion\$.ab,ot,ti.	2042
23	(therap\$ or radiation or beam or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	144363
<b>24</b>	<b>19 or 20 or 21 or (22 and 23)</b>	<b>599</b>
<b>25</b>	<b>7 and (10 or 24)</b>	<b>313</b>
26	exp PROSTATECTOMY/	590
27	prostate#tom\$.ab,ot,ti.	330
28	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or operation or extirpation or removal or dis?ection or excision\$ or ablatio\$)).ab,ot,ti.	190
<b>29</b>	<b>7 and (26 or 27 or 28)</b>	<b>358</b>
30	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or (wait adj5 see) or expectant management or ((active or control\$) adj5 surveil?anc\$)).ab,ot,ti.	797
<b>31</b>	<b>7 and 30</b>	<b>56</b>
32	exp PLACEBOS/	3135
33	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	7707
<b>34</b>	<b>7 and (32 or 33)</b>	<b>20</b>
<b>35</b>	<b>18 and (25 or 29 or 31 or 34)</b>	<b>114</b>
36	exp CLINICAL TRIALS/	37500
37	exp ANIMALS/	1237
38	36 not 37	37480
39	(clin\$ adj25 trial\$.ab,ot,ti.	11426
40	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	5487
41	exp PLACEBOS/	3135
42	placebo\$.ab,ot,ti.	7449
43	random\$.ab,ot,ti.	36318
44	STUDY DESIGN/	2046
45	or/39-44	46930
46	45 not 37	46892
47	exp COMPARATIVE STUDIES/	34394
48	exp EVALUATION RESEARCH/	9481
49	exp PROSPECTIVE STUDIES/	47662
50	exp AFTER CARE/	1952
51	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ab,ot,ti.	92719
52	or/47-51	151719
53	52 not 37	151569
<b>54</b>	<b>38 or 46 or 53</b>	<b>181970</b>
55	CASE CONTROL STUDIES/	10061
56	(compare? or comparative or comparison\$ or versus or case-based or case-comparison\$ or matched-case\$ or nested-case\$ or case-	129065

#	Search History	Results
	compar\$ or case-refer?ent or evaluation or follow up or case-control\$ or cohort? stud\$ or observation?? stud\$ or intervention?? stud\$.ab,ot,ti.	
57	CONTROL GROUP/	1715
58	(evaluation stud\$ or control group\$.ab,ot,ti.	10006
59	(multi?center adj3 stud\$.ab,ot,ti.	939
<b>60</b>	<b>or/55-59</b>	<b>137939</b>
61	exp META ANALYSIS/	4695
62	exp SYSTEMATIC REVIEW/	2510
63	(meta?analys#s\$ or review\$.pt.	45040
64	(meta?analys\$ or (meta adj25 analy\$) or data pooling\$ or ((review\$ or search\$ or over-view\$) and (database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane\$ or cinahl or systemat\$)).ab,ot,ti.	13959
<b>65</b>	<b>or/61-64</b>	<b>59062</b>
66	exp OUTCOME ASSESSMENT/	3872
67	exp QUALITY OF HEALTH CARE/	95839
68	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$.ab,ot,ti.	28
<b>69</b>	<b>or/66-68</b>	<b>95857</b>
<b>70</b>	<b>35 and (54 or 60 or 65 or 69)</b>	<b>61</b>
<b>71</b>	<b>70 not ANIMALS/</b>	<b>61</b>
<b>72</b>	<b>remove duplicates from 71</b>	<b>61</b>
<b>73</b>	<b>limit 72 to ew="20051201-20060603"</b>	<b>5</b>

### Wiley: COCHRANE – Primärrecherche

Datum der Suche: 08.12.2005

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: COCHRANE REVIEWS, DARE, CENTRAL, HTA

Treffer: 82 insgesamt, davon: Cochrane Reviews [0], DARE [5], CENTRAL [58], Methodology Reviews [0], CMR [0], HTA [11], NHS EED [8], About [0]

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Prostate or prostate in All Fields in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3027
#2	MeSH descriptor Neoplasms explode all trees in MeSH products	28323

ID	Search	Hits
#3	cancer or tumor or neoplasm* or carcinom* or adenocarcinom* or malignanc* in Record Title or cancer or tumor or neoplasm* or carcinom* or adenocarcinom* or malignanc* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	35850
#4	MeSH descriptor Prostate explode all trees in MeSH products	335
#5	prostate* in Record Title or prostate* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3007
#6	(#2 OR #3)	45916
#7	(#4 OR #5)	3249
#8	(#6 AND #7)	2054
#9	MeSH descriptor Brachytherapy explode all trees in MeSH products	381
#10	brachytherap* in Record Title or brachytherap* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	376
#11	(seed* or strand* or capsul* or pellet* or iodine or palladium or iridium or gold) and (implant* or deposit* or instal* or embed* or insert* or afterload*) in Record Title or (seed* or strand* or capsul* or pellet* or iodine or palladium or iridium or gold) and (implant* or deposit* or instal* or embed* or insert* or afterload*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	426
#12	(#9 OR #10 OR #11)	938
#13	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees in MeSH products	2992
#14	radiotherap* or radiation* or irradiation* or ((isotop* or ja-ray or curie* or (external near/3 beam)) near/3 (therap* or treatment or regiment)) or (targeted near/3 radio*) in Record Title or radiotherap* or radiation* or irradiation* or ((isotop* or ja-ray or curie* or (external near/3 beam)) near/3 (therap* or treatment or regiment)) or (targeted near/3 radio*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	10120
#15	(#13 OR #14)	10845
#16	interstit* or intern* or intracavity or implant* or isotope* in Record Title or interstit* or intern* or intracavity or implant* or isotope* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	16836
#17	(#15 AND #16)	481
#18	(#12 OR #17)	1303
#19	(#8 AND #18)	85
#20	(#13 OR #14)	10845
#21	conformal near/5 radiotherap* in Record Title or conformal near/5 radiotherap* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	59

ID	Search	Hits
#22	imrt or (intensity near/5 modulat*) in Record Title or imrt or (intensity near/5 modulat*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	27
#23	photon* or proton* or neutron* or hadron* or (heavy near/3 ion*) or (charged near/3 ion*) or megavolt* or high-energy or "high energy" or (particle* near/3 (acceleration* or aceleration*)) or pi-meson* or pion* in Record Title or photon* or proton* or neutron* or hadron* or (heavy near/3 ion*) or (charged near/3 ion*) or megavolt* or high-energy or "high energy" or (particle* near/3 (acceleration* or aceleration*)) or pi-meson* or pion* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3764
#24	therap* or radiation or beam or boost* or treatment or regiment in Record Title or therap* or radiation or beam or boost* or treatment or regiment in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	206750
#25	(#20 OR #21 OR ( #22 AND #24 ) OR ( #23 AND #24 ))	12378
#26	(#8 AND #25)	476
#27	MeSH descriptor Prostatectomy explode all trees in MeSH products	882
#28	prostatectom* in Record Title or prostatectom* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	627
#29	prostat* near/3 (resection* or surgery or operation or extirpation or removal or dissection or dissection or excision* or ablatio*) in Record Title or prostat* near/3 (resection* or surgery or operation or extirpation or removal or dissection or dissection or excision* or ablatio*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	520
#30	(#27 OR #28 OR #29)	1253
#31	(#8 AND #30)	386
#32	MeSH descriptor Placebos explode all trees in MeSH products	16765
#33	MeSH descriptor Placebo Effect explode all trees in MeSH products	327
#34	placebo* or "sham treatment" or dummy or "expectant management" or "watchful waiting" or "wait and see" or "watch and wait" or (active near/3 (control or surveillance)) in Record Title or placebo* or "sham treatment" or dummy or "expectant management" or "watchful waiting" or "wait and see" or "watch and wait" or (active near/3 (control or surveillance)) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	89421
#35	(#32 OR #33 OR #34)	96956
#36	(#8 AND #35)	301
#37	(#19 AND ( #26 OR #31 OR #36 ))	82

**Wiley: COCHRANE – Nachrecherche**

Datum der Suche: 21.06.2006

Strategie: maximal sensitive Suche nach kontrollierten (randomisierten) Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle ohne Beschränkung der Sprache

Datenbank: COCHRANE REVIEWS, DARE, CENTRAL, HTA

Treffer: nur in den Jahren 2005 und 2006: Cochrane Reviews [0], Other Reviews [1], Clinical Trials [16], Methods Reviews [0], Methods Studies [0], Technology Assessments [1], Economic Evaluations [1], Cochrane Groups [0].

Im Mai 2006 hat sich die Benennung der Cochrane-Datenbanken gändert. Dabei handelt es sich tatsächlich nur um eine Umbenennung. Die recherchierten Datenbanken – auf die sich die Ergebnisse beziehen – sind dieselben geblieben:

COCHRANE REVIEWS → Cochrane Reviews

DARE → Other Reviews

CENTRAL → Clinical Trials

Methodology Reviews → Methods Reviews

Methodology Register → Methods Studies

HTA → Technology Assessments

NHS EED → Economic Evaluations

ABOUT → Cochrane Groups

ID Search	Hits
#1 MeSH descriptor Prostate or prostate in All Fields in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3118
#2 MeSH descriptor Neoplasms explode all trees in MeSH products	29479
#3 cancer or tumor or neoplasm* or carcinom* or adenocarcinom* or malignanc* in Record Title or cancer or tumor or neoplasm* or carcinom* or adenocarcinom* or malignanc* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	36759
#4 MeSH descriptor Prostate explode all trees in MeSH products	355
#5 prostate* in Record Title or prostate* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3112
#6 (#2 OR #3)	47271
#7 (#4 OR #5)	3372

ID Search	Hits
#8 (#6 AND #7)	2153
#9 MeSH descriptor Brachytherapy explode all trees in MeSH products	405
#10 brachytherap* in Record Title or brachytherap* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	382
#11 (seed* or strand* or capsul* or pellet* or iodine or palladium or iridium or gold) and (implant* or deposit* or instal* or embed* or insert* or afterload*) in Record Title or (seed* or strand* or capsul* or pellet* or iodine or palladium or iridium or gold) and (implant* or deposit* or instal* or embed* or insert* or afterload*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	438
#12 (#9 OR #10 OR #11)	964
#13 MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees in MeSH products	3096
#14 radiotherap* or radiation* or irradiation* or ((isotop* or x-ray or curie* or (external near/3 beam)) near/3 (therap* or treatment or regiment)) or (targeted near/3 radio*) in Record Title or radiotherap* or radiation* or irradiation* or ((isotop* or x-ray or curie* or (external near/3 beam)) near/3 (therap* or treatment or regiment)) or (targeted near/3 radio*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	10172
#15 (#13 OR #14)	10855
#16 interstit* or intern* or intracavity or implant* or isotope* in Record Title or interstit* or intern* or intracavity or implant* or isotope* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	17494
#17 (#15 AND #16)	486
#18 (#12 OR #17)	1328
y (#8 AND #18)	93
#20 (#13 OR #14)	10855
#21 conformal near/5 radiotherap* in Record Title or conformal near/5 radiotherap* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	64
#22 imrt or (intensity near/5 modulat*) in Record Title or imrt or (intensity near/5 modulat*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	31
#23 photon* or proton* or neutron* or hadron* or (heavy near/3 ion*) or (charged near/3 ion*) or megavolt* or high-energy or "high energy" or (particle* near/3 (acceleration* or aceleration*)) or pi-meson* or pion* in Record Title or photon* or proton* or neutron* or hadron* or (heavy near/3 ion*) or (charged near/3 ion*) or megavolt* or high-energy or "high energy" or (particle* near/3 (acceleration* or aceleration*)) or pi-meson* or pion* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	3880

<b>ID Search</b>	<b>Hits</b>
#24 therap* or radiation or beam or boost* or treatment or regiment in Record Title or therap* or radiation or beam or boost* or treatment or regiment in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	209636
#25 (#20 OR #21 OR ( #22 AND #24 ) OR ( #23 AND #24 ))	12413
<b>#26 (#8 AND #25)</b>	<b>500</b>
#27 MeSH descriptor Prostatectomy explode all trees in MeSH products	929
#28 prostatectom* in Record Title or prostatectom* in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	640
#29 prostat* near/3 (resection* or surgery or operation or extirpation or removal or dissection or dissection or excision* or ablatio*) in Record Title or prostat* near/3 (resection* or surgery or operation or extirpation or removal or dissection or dissection or excision* or ablatio*) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	532
#30 (#27 OR #28 OR #29)	1285
<b>#31 (#8 AND #30)</b>	<b>398</b>
#32 MeSH descriptor Placebos explode all trees in MeSH products	17076
#33 MeSH descriptor Placebo Effect explode all trees in MeSH products	352
#34 placebo* or "sham treatment" or dummy or "expectant management" or "watchful waiting" or "wait and see" or "watch and wait" or (active near/3 (control or surveillance)) in Record Title or placebo* or "sham treatment" or dummy or "expectant management" or "watchful waiting" or "wait and see" or "watch and wait" or (active near/3 (control or surveillance)) in Abstract in Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL and HTA	89986
#35 (#32 OR #33 OR #34)	97247
<b>#36 (#8 AND #35)</b>	<b>312</b>
<b>#37 (#19 AND ( #26 OR #31 OR #36 ))</b>	<b>90</b>
<b>#38 (#37), from 2005 to 2006</b>	<b>19</b>

## **ANHANG B – LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN**

### **Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt**

1. DiBiase SJ, Dawson NA, Naslund MJ, Hussain A, Bangalore M, Dhople A, Guo C et al. Combined external beam radiation therapy (EBRT), brachytherapy (PB), total androgen suppression (T AS), and adjuvant docetaxel (AD) in poor-risk, localized prostate cancer (PCa). *Eur Urol Supplements* 2003; 2(6): 28.
2. el Mahdi. Local results of external beam irradiation versus iodine-125 implantation for carcinoma of the prostate. [A76]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 115.
3. el-Mahdi AM, Kuban DA, Schellhammer PF. The treatment of choice for localized poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1985; 8(6): 477-480.
4. Hervouet S, Savard J, Simard S, Ivers H, Laverdiere J, Vigneault E, Fradet Y et al. Psychological functioning associated with prostate cancer: cross-sectional comparison of patients treated with radiotherapy, brachytherapy, or surgery. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(5): 474-484.
5. Iversen P, Newling D, Kirby R, Eardley I. Sexual function: Quality of life issues in patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer. *Eur Urol Supplements* 2002; 1(7): 26-32.
6. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer P. The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(3): 409-414.
7. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prognosis in patients with local recurrence after definitive irradiation for prostatic carcinoma. *Cancer* 1989; 63(12): 2421-2425.
8. Magi-Galluzzi C, Sanderson H, Epstein JI. Atypia in nonneoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2003 Feb; 27(2): 206-212.
9. Morton JD, Harrison LB, Peschel RE. Prostatic cancer therapy: comparison of external-beam radiation and I-125 seed implantation treatment of stages B and C neoplasms. *Radiology* 1986; 159(1): 249-252.
10. Morton JD, Peschel RE. Iodine-125 implants versus external beam therapy for stages A2, B, and C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(6): 1153-1157.
11. Perez AA, Pilepich MV, Zivnuska F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(4): 523-531.
12. Schellhammer PF, Kuban DA, el-Mahdi AM. Treatment of clinical local failure after radiation therapy for prostate carcinoma. *J Urol* 1993; 150(6): 1851-1855.
13. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1): 129-136.
14. Stromberg J, Martinez A, Benson R, Garton G, Diokno A, Gonzalez J, Zincke H et al. Improved local control and survival for surgically staged patients with locally advanced

prostate cancer treated with up-front low dose rate iridium-192 prostate implantation and external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1): 67-75.

15. Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H, Batata M. Implantation of 125I in prostatic cancer. *Surg Clin North Am* 1974; 54(4): 887-895.
16. Whitmore WF, Warner JA, Thompson IM. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991; 67(4): 1091-1096.
17. Zierhut D, Flentje M, Sroka-Perez G, Rudat V, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M et al. The conformal radiotherapy of localized prostatic carcinoma: acute tolerance and early efficacy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173(2): 98-105.

### **Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt**

1. Aebersold DM, Isaak B, Thalmann G, Behrensmeier F, Kolotas C, Kranzbuhler H, Mini R et al. Applicability and dosimetric impact of ultrasound-based preplanning in high-dose-rate brachytherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(6): 351-357.
2. Andreopoulos D, Piatkowiak M, Krenkel B, Schleicher UM, Wolff JM. Combined treatment of localized prostate cancer with HDR-Iridium 192 remote brachytherapy and external beam irradiation. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(8): 387-391.
3. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, Nachabe M et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1): 404-406.
4. Astrom L, Pedersen D, Mercke C, Holmang S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74(2): 157-161.
5. Barqawi A, Akduman B, Abouelfadel Z, Robischon M, Crawford ED. The use of flutamide as a single antiandrogen treatment for hormone-refractory prostate cancer. *BJU International* 2003; 92(7): 695-698.
6. Beard CJ, Kijewski P, Bussiere M, Gelman R, Gladstone D, Shaffer K, Plunkett M et al. Analysis of prostate and seminal vesicle motion: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2): 451-458.
7. Berndtsson I, Lennernas B, Hulten L. Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Tech Coloproctol* 2002; 6(2): 101-104.
8. Chiang PH, Fang FM, Jong WC, Yu TJ, Chuang YC, Wang HJ. High-dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiation therapy for prostate cancer with or without androgen ablation. *International J Urol* 2004; 11(3): 152-158.
9. Clark JA, Inui TS, Silliman RA, Bokhour BG, Krasnow SH, Robinson RA, Spaulding M et al. Patients' perceptions of quality of life after treatment for early prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3777-3784.
10. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995; 37(1): 35-42.
11. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Jiroutek M, Malkowicz SB, Wein A et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4-20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1053-1058.

12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1164-1172.
13. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149): 267-272.
14. Devlin PM, Brus CR, Kazakin J, Mitchell RB, Demanes DJ, Edmundson G, Gribble M et al. An Internet-ready database for prospective randomized clinical trials of high-dose-rate brachytherapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 104-115.
15. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998; 33(3): 261-270.
16. Feldmann HJ, Breul J, Zimmermann F, Wachter S, Wiegel T. Probability of seminal vesicle involvement in localized prostatic carcinoma. Significance in conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(11): 566-570.
17. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM et al. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2): 335-342.
18. Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE, Lichter AS et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2): 311-317.
19. Galalae R, Loch T, Rzehak P et al. Outcome following high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) and external beam radiation for localized prostate cancer. *Urological Malignancies* 1999: 341.
20. Gerard JP, Xie C, Carrie C, Romestaing P, Pommier P, Mornex F, Clippe S et al. Curative external beam radiotherapy for prostate carcinoma: results in 231 patients treated in Lyon. *Aust N Z J Surg* 1999; 69(10): 707-711.
21. Graefen M, Michl U, Hammerer P, Huland H. Potenz und Kontinenz nach radikaler Prostatektomie. *Der Onkologe* 2000; 6(2): 123-129.
22. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(3): 152-158.
23. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Freedman GM, Hunt M, Pinover WH, Movsas B et al. Conformal external beam treatment of prostate cancer. *Urology* 1997; 50(1): 87-92.
24. Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein B. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(1): 25-29.
25. Herold D, Hanks G, Movsas B, Hanlon A. Postradiotherapy PSA nadirs fail to support dose escalation study in patients with pretreatment PSA values < 10 ng/ml. *Radiat Oncol Investig* 1997; 5(1): 15-19.

26. Herrmann T, Knorr A, Dorner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1987; 28(4): 519-528.
27. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, McLaughlin PW, Han M, Sanda MG et al. Neoadjuvant hormonal therapy and older age are associated with adverse sexual health-related quality-of-life outcome after prostate brachytherapy. *Urology* 2002; 59(4): 480-484.
28. Jo Y, Junichi H, Tomohiro F, Yoshinari I, Masato F. Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life. *BJU International* 2005; 96(1): 43-47.
29. Lane BR, Stein DE, Remzi FH, Strong SA, Fazio VW, Angermeier KW et al. Management of radiotherapy induced rectourethral fistula. *J Urol* 2006; 175(4): 1382-1387.
30. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Kelson S, Fuks Z. Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase 1 dose-escalation study. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2): 1792-1798.
31. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 735-743.
32. Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T, Mohan R et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4): 721-730.
33. Lu Y, Song PY, Li SD, Spelbring DR, Vijayakumar S, Haraf DJ, Chen GT et al. A method of analyzing rectal surface area irradiated and rectal complications in prostate conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(5): 1121-1125.
34. Martinez A, Galalae R, Gonzalez J, Mitchell C, Gustafson G, Kovacs G. No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1): 2296-2301.
35. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2): 391-402.
36. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, Fogaroli RC, Novaes PE, Maia MA, Ferrigno R et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 66(2): 167-172.
37. Perez CA, Michalski J, Ballard S, Drzymala R, Kobeissi BJ, Lockett MA, Wasserman TH et al. Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(4): 875-883.
38. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 629-637.

39. Perez CA. Carcinoma of the prostate: a model for management under impending health care system reform. 1994 RSNA annual oration in radiation oncology. *Radiology* 1995; 196(2): 309-322.
40. Perrotti M, Kaufman RP, Jennings TA, Thaler HT, Soloway SM, Rifkin MD, Fisher HA et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 1996; 156(1): 106-109.
41. Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA  $\leq$  10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 649-654.
42. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3904-3911.
43. Roach M, Chinn DM, Holland J, Clarke M. A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(5): 869-874.
44. Sandler HM, McLaughlin PW, Ten Haken RK, Addison H, Forman J, Lichter A. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(4): 797-801.
45. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1192-1199.
46. Schmid H, Ferrari MK, Stamey TA. Long-term follow-up of prostate-specific antigen in serum after radiotherapy of prostate carcinoma. *Helv Chir Acta* 1994; 60(6): 1101-1105.
47. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1): 3-11.
48. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, Kuban DA et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281(17): 1598-1604.
49. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrun S, Burman CM et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1): 103-113.
50. Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Loredon LN et al. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 299-304.
51. Syed AMN, Puthawala A, Austin P, Cherlow J, Perley J, Tansey L, Shanberg A et al. Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 69(10): 2515-2524.
52. Vallancien G, Gupta R, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F. Initial results of salvage laparoscopic radical prostatectomy after radiation failure. *J Urol* 2003; 170(5): 1838-1840.

53. Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(2): 293-306.
54. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, Venkatramen ES et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85(11): 2460-2468.

### **Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt**

1. Adeeb NE, Christodoulides JC, Derosas JF, Doyle DB, Fugitt RG, Gona CR, Greco JM et al. CT guided pararectal seed implant for localized prostate cancer: A preliminary report. *J Med* 2002; 33(38808): 63-71.
2. Albert M, Tempany CM, Schultz D, Chen MH, Cormack RA, Kumar S, Hurwitz MD et al. Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy. *Cancer* 2003; 98(5): 949-954.
3. Barker J, Wallner K, Merrick G. Gross hematuria after prostate brachytherapy. *Urology* 2003; 61(2): 408-411.
4. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. A comparison of complications between ultrasound-guided prostate brachytherapy and open prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 909-913.
5. Beyer DC, Shapiro RH, Puente F. Real-time optimized intraoperative dosimetry for prostate brachytherapy: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1583-1589.
6. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 273-278.
7. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 137: 113-118.
8. Brandeis JM, Litwin MS, Burnison CM, Reiter RE. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol* 2000; 163(3): 851-857.
9. Brune D, Lesaunier F, Henry-Amar M. Sexuality of patients treated for prostate cancer by irradiation. *Andrologie* 1995; 5(2): 236-240.
10. Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000; 18(2): 160-165.
11. Cha CM, Potters L, Ashley R, Freeman K, Wang X, Waldbaum R, Leibel S et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 391-395.
12. Chaikin DC, Broderick GA, Malloy TR, Malkowicz SB, Whittington R, Wein AJ. Erectile dysfunction following minimally invasive treatments for prostate cancer. *Urology* 1996; 48(1): 100-104.
13. Charyulu K, Block N, Sudarsanam A. Preoperative extended field radiation with I-125 seed implant in prostatic cancer: a preliminary report of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1957-1961.

14. Chen CT, Waterman FM, Valicenti RK, Gomella LG, Strup SE, Dicker AP. Dosimetric analysis of urinary morbidity following prostate brachytherapy (125I vs. 103Pd) combined with external beam radiation therapy. *Int J Cancer* 2001; Suppl 96: 83-88.
15. Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, Mahadevan A et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1347-1350.
16. Corriveau J, Wallner K, Merrick G, True L, Cavanagh W, Sutlief S, Butler W et al. Morbidity effect of the time gap between supplemental beam radiation and Pd-103 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003; 2(2): 108-113.
17. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ et al. Post-treatment PSA  $\leq$  0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999; 54(6): 968-971.
18. Das P, Chen MH, Valentine K, Lopes L, Cormack RA, Renshaw AA, Tempany CM et al. Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3): 698-702.
19. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1301-1307.
20. Fowler Jr JE, Fisher HAG, Kaiser DL, Whitmore WF. Relationship of pretreatment transurethral resection of the prostate to survival without distant metastases in patients treated with 125I-implantation for localized prostatic cancer. *Cancer* 1984; 53(9): 1857-1863.
21. Fulmer BR, Bissonette EA, Petroni GR, Theodorescu D. Prospective assessment of voiding and sexual function after treatment for localized prostate carcinoma: comparison of radical prostatectomy to hormonobrachytherapy with and without external beam radiotherapy. *Cancer* 2001; 91(11): 2046-2055.
22. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 119-124.
23. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W et al. The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy-related morbidity: morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1288-1293.
24. Grado GL, Larson TR, Balch CS, Grado MM, Collins JM, Kriegshauser JS, Swanson GP et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 289-298.
25. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171(3): 1098-1104.
26. Guerriero WG, Carlton CE, Hudgins PT. Combined interstitial and external radiotherapy in the definitive management of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1980; 45(Suppl 7): 1922-1923.

27. Helpap B, Koch V. Histological and immunohistochemical findings of prostatic carcinoma after external or interstitial radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(6): 608-614.
28. Hughes S, Wallner K, Merrick G, Miller S, True LD. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer* 2001; Suppl 96: 79-82.
29. Johnstone PA, Gray C, Powell CR. Quality of life in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with minimum 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4): 833-838.
30. Joly F, Brune D, Couette JE, Lesaunier F, Heron JF, Peny J et al. Health-related quality of life and sequelae in patients treated with brachytherapy and external beam irradiation for localized prostate cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(7): 751-757.
31. Kang SK, Chou RH, Dodge RK, Clough RW, Kang HS, Hahn CA, Whitehurst AW et al. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 99-103.
32. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of 125iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995; 153(3 II): 1020-1025.
33. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Percutaneous iodine-125 seed implantation for carcinoma of the prostate. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1995; 65(9): 658-663.
34. King CR. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy* 2002; 1(4): 219-226.
35. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3): 645-653.
36. Koprowski CD, Berkenstock KG, Borofski AM, Ziegler JC, Lightfoot DA, Brady LW. External beam irradiation versus 125 iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(4): 955-960.
37. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(5): 736-742.
38. Landis D, Wallner K, Locke J, Ellis W, Russell K, Cavanagh W, Blasko J et al. Late urinary function after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002; 1(1): 21-26.
39. Landis DM, Schultz D, Cormack R, Tempany C, Beard C, Hurwitz M, O'Leary M et al. Acute urinary retention after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with and without neoadjuvant external beam radiotherapy. *Urology* 2005; 65(4): 750-754.
40. Lee LN, Barnswell C, Torre T, Fearn P, Kattan M, Potters L. Prognostic significance of race on biochemical control in patients with localized prostate cancer treated with permanent brachytherapy: multivariate and matched-pair analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 282-289.
41. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone-naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002; 60(1): 98-103.

42. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. *Cancer J* 2001; 7(5): 404-412.
43. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 41-48.
44. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone-naïve patients with high-risk prostate cancer managed with permanent interstitial brachytherapy and supplemental external-beam radiation. *Cancer J* 2002; 8(4): 322-327.
45. Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH. The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 461-468.
46. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH et al. Brachytherapy-related dysuria. *BJU International* 2005; 95(4): 597-602.
47. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW et al. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. *Cancer J* 2004; 10(3): 181-189.
48. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 450-456.
49. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation. *Cancer J* 2004; 10(1): 54-60.
50. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003; 2(3): 181-188.
51. Monitto D, Bozeman G, Ellis P, Griffin P, Josey J, Kerfoot B, Nixon H et al. Spartanburg Regional Medical Center prostate brachytherapy program: analysis of toxicity, implant quality and early efficacy. *J S C Med Assoc* 2003; 99(12): 365-371.
52. Morita M, Lederer JL, Fukagai T, Shimada M, Yoshida H. PSA bounce phenomenon after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Japanese J Urol* 2004; 95(3): 609-615. ..
53. Narayana V, Troyer S, Evans V, Winfield RJ, Roberson PL, McLaughlin PW. Randomized trial of high- and low-source strength (125)I prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 44-51.
54. Nickers P, Coppens L, Beauduin M, Sabatier J, Albert A, de LJ, Deneufbourg JM et al. PSA kinetics after external beam radiotherapy alone or combined with an iridium brachytherapy boost to deliver 85 grays to prostatic adenocarcinoma. *Strahlenther Oncol* 2001; 177(2): 90-95.

55. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Adamovich E et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 136-143.
56. Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T. Acute urinary morbidity following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(4): 262-268.
57. Peschel RE, Colberg JW, Chen Z, Nath R, Wilson LD. Iodine 125 versus palladium 103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications. *Cancer J* 2004; 10(3): 170-174.
58. Potters L, Fearn P, Kattan M. The role of external radiotherapy in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5(1): 47-53.
59. Potters L, Fearn P, Kattan MW. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002; 1(1): 36-41.
60. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E et al. 12-Year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173(5): 1562-1566.
61. Potters L, Purrazzella R, Brustein S, Fearn P, Huang D, Leibel SA, Kattan MW et al. The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 749-754.
62. Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1187-1192.
63. Ragde H, Elgamal A, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, Korb LJ et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83(5): 989-1001.
64. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89(1): 135-141.
65. Rubenstein JH, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, Garton GR, Nakfoor BM, Salenius SA et al. Permanent urinary incontinence following prostate brachytherapy is rare even in patients with prior transurethral resection. *Journal of Brachytherapy International* 2000; 16(1): 25-33.
66. Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Rovner ES, Wein AJ, Whittington R, Malkowicz SB. Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 2000; 12 Suppl 3:S18-24, 2000 Sep.-24.
67. Sarosdy MF. Urinary and rectal complications of contemporary permanent transperineal brachytherapy for prostate carcinoma with or without external beam radiation therapy. *Cancer* 2004; 101(4): 754-760.
68. Schellhammer PF, Schlossberg SM, el-Mahdi AM, Wright GL, Brassil DN. Prostate specific antigen levels after definitive irradiation for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145(5): 1008-1010.

69. Schwartz DJ, Schild SE, Wong WW, Vora SA. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 60-63.
70. Seo PH, D'Amico AV, Clark JA, Kaplan I, Manola JB, Mitchell SP, Talcott JA et al. Assessing a prostate cancer brachytherapy technique using early patient-reported symptoms: a potential early indicator for technology assessment? *Clin Prostate Cancer* 2004; 3(1): 38-42.
71. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34-44.
72. Sherertz T, Wallner K, Merrick G, Ford E, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W et al. Factors predictive of rectal bleeding after 103Pd and supplemental beam radiation for prostate cancer. *Brachytherapy* 2004; 3(3): 130-135.
73. Sherertz T, Wallner K, Wang H, Sutlief S, Russell K. Long-term urinary function after transperineal brachytherapy for patients with large prostate glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1241-1245.
74. Singh AM, Gagnon G, Collins B, Niroomand-Rad A, McRae D, Zhang Y, Regan J et al. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005; 62(1): 54-60.
75. Speight JL, Elkin EP, Pasta DJ, Silva S, Lubeck DP, Carroll PR, Litwin MS et al. Longitudinal assessment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or brachytherapy, with and without neoadjuvant androgen ablation: data from CaPSURE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1066-1075.
76. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 810-816.
77. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 527-533.
78. Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(6): 454-460.
79. Stone NN, Ramin SA, Wesson MF, Stock R, Unger P, Klein G. Laparoscopic pelvic lymph node dissection combined with real-time interactive transrectal ultrasound guided transperineal radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1995; 153(5): 1555-1560.
80. Stone NN, Stock RG, Unger P, Kao J. Biopsy results after real-time ultrasound-guided transperineal implants for stage T1-T2 prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(4): 375-380.
81. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173(3): 803-807.
82. Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy: treatment strategies. *J Urol* 1999; 162(2): 421-426.

83. Stone NN, Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology* 2005; 66(1): 119-123.
84. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 944-952.
85. Talcott JA, Clark JA, Stark PC, Mitchell SP. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J Urol* 2001; 166(2): 494-499.
86. Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy: Incidence and risk factors. *Cancer* 2000; 89(10): 2085-2091.
87. Tran A, Wallner K, Merrick G, Seeberger J, Armstrong J, Mueller A et al. Rectal fistulas after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 150-154.
88. Tsukiyama I, Katano S, Inoue K, Kawashima K. Treatment of high dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Japanese Journal of Clinical Radiology* 2005; 50(5): 625-631.
89. Valicenti RK, Bissonette EA, Chen C, Theodorescu D. Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy. *J Urol* 2002; 168(6): 2499-2504.
90. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, Gustafson G, Korman H, Gonzalez J, Martinez A et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *J Urol* 2005; 174(3): 882-887.
91. Wallner K, Merrick G, Sutlief S, True L, Butler W. High-dose regions versus likelihood of cure after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 170-174.
92. Walsh PC. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma. *J Urol* 1999; 161(1): 357-358.
93. Wust P, von Borczyskowski DW, Henkel T, Rosner C, Graf R, Tilly W, Budach V et al. Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004; 73(1): 39-48.

#### **Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt**

1. Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for early-stage prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(4): 325-328.
2. Badiozamani KR, Wallner K, Sutlief S, Ellis W, Blasko J, Russell K. Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(6): 360-364.
3. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and Organ Preservation in the Management of Carcinoma of the Prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3(4): 240-249.
4. Butler WM, Merrick GS, Dorsey AT, Hagedorn BM. Comparison of dose length, area, and volume histograms as quantifiers of urethral dose in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1575-1582.

5. Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Does prior transurethral resection of prostate compromise brachytherapy quality: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2): 648–653.
6. Cherullo EE, Ponsky LE, Goyal KK, Pasquallotto F, Zippe CD. Variable definitions influence the reporting of biochemical failure rates. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5(1): 54-58.
7. Choi S, Wallner KE, Merrick GS, Cavanagh W, Butler WM. Treatment margins predict biochemical outcomes after prostate brachytherapy. *Cancer J* 2004; 10(3): 175-180.
8. Chrouser KL, Leibovich BC, Sweat SD, Larson DW, Davis BJ, Tran NV, Zincke H et al. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2005; 173(6): 1953-1957.
9. Ciezki JP, Klein EA, Angermeier KW et al. Cost comparison of radical prostatectomy and transperineal brachytherapy for localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(1): 68–72.
10. Crook JM. Sparing erectile structures during radiation therapy of the prostate using MRI. *Nature Clinical Practice Urology* 2005; 2(4): 164-165.
11. Dauer LT, Zelefsky MJ, Horan C, Yamada Y, St GJ. Assessment of radiation safety instructions to patients based on measured dose rates following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2004; 3(1): 1-6.
12. Davison BJ, Keyes M, Elliott S, Berkowitz J, Goldenberg SL. Preferences for sexual information resources in patients treated for early-stage prostate cancer with either radical prostatectomy or brachytherapy. *BJU International* 2004; 93(7): 965-969.
13. el-Geneidy M, Garzotto M, Panagiotou I, Hsieh Y, Mori M, Peters L, Klein T et al. Delayed therapy with curative intent in a contemporary prostate cancer watchful-waiting cohort. *BJU International* 2004; 93(4): 510-515.
14. Goharderakhshan RZ, Grossfeld GD, Kassis A, Shinohara K, Roach M, Carroll PR. Additional treatments and reimbursement rates associated with prostate cancer treatment for patients undergoing radical prostatectomy, interstitial brachytherapy, and external beam radiotherapy. *Urology* 2000; 56(4): 622-626.
15. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urol* 1996 March; 155(3): 969–974.
16. Gwede CK, Pow-Sang J, Seigne J, Heysek R, Helal M, Shade K, Cantor A et al. Treatment decision-making strategies and influences in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 104(7): 1381-1390.
17. Hachiya T, Akakura K, Saito S, Shinohara N, Sato K, Harada M, Kato T et al. A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU International* 2005; 95(4): 534-540.
18. Hall JD, Bissonette EA, Boyd JC, Theodorescu D. Motivations and influences on the use of complementary medicine in patients with localized prostate cancer treated with curative intent: Results of a pilot study. *BJU International* 2003; 91(7): 603-607.
19. Han BH, Wallner K, Merrick G, Badiozamani K, Butler W. The effect of interobserver differences in post-implant prostate CT image interpretation on dosimetric parameters. *Med Phys* 2003; 30(6): 1096-1102.

20. Han BH, Wallner K, Merrick G, Butler W, Sutlief S, Sylvester J. Prostate brachytherapy seed identification on post-implant TRUS images. *Med Phys* 2003; 30(5): 898-900.
21. Hoffelt SC, Wallner K, Merrick G. Epididymitis after prostate brachytherapy. *Urology* 2004; 63(2): 293–296.
22. Hu JC, Kwan L, Saigal CS, Litwin MS. Regret in men treated for localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(6): 2279-2283.
23. IARC. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Globocan 2000 IARC CancerBase No 5 Lyon 2001.
24. Jones S, Wallner K, Merrick G, Corriveau J, Sutlief S, True L, Butler W et al. Clinical correlates of high intraprostatic brachytherapy dose volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 328-333.
25. Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA. The perioperative charge equivalence of interstitial brachytherapy and radical prostatectomy with 1-year followup. *J Urol* 2000; 163(2): 511-514.
26. Li XA, Wang JZ, Stewart RD, DiBiase SJ. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: dosimetric and biological considerations. *Physics in Medicine & Biology* 2003; 48(17): 2753-2765.
27. Lindsay P, Battista J, Van DJ. The effect of seed anisotropy on brachytherapy dose distributions using 125I and 103Pd. *Med Phys* 2001; 28(3): 336-345.
28. Lippert MC, McClain R, Boyd JC, Theodorescu D. Alternative medicine use in patients with localized prostate carcinoma treated with curative intent. *Cancer* 1999; 86(12): 2642-2648.
29. Makhlof AA, Boyd JC, Chapman TN, Theodorescu D. Perioperative costs and charges of prostate brachytherapy and prostatectomy. *Urology* 2002; 60(4): 656-660.
30. Matzkin H, Kaver I, Stenger A et al. Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intraoperative planning. *Urology* 2003; 62(3): 497–502.
31. McLaughlin PW, Narayana V, Meirovitz A, Troyer S, Roberson PL, Gonda R, Sandler H et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI.[erratum appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1609 Note: Meirovitz, Amichay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 20-31.
32. Mehta SS, Lubeck DP, Pasta DJ, Litwin MS. Fear of cancer recurrence in patients undergoing definitive treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170(5): 1931-1933.
33. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Galbreath RW, Blatt H, Lief JH. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3): 667-674.
34. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Benson ML. Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(1): 215-220.

35. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Donzella JG. A comparison of radiation dose to the neurovascular bundles in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1069-1074.
36. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Walbert HL, Blatt HJ. Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(5): 1021-1027.
37. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3): 664-673.
38. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen Z, Lief JH, Adamovich E et al. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2005; 65(1): 95-100.
39. Miller EB, Ladaga LE, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Reevaluation of prostate biopsy after definitive radiation therapy. *Urology* 1993; 41(4): 311-316.
40. Nickers P, Thissen B, Jansen N, Deneufbourg JM. 192Ir or 125I prostate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy in locally advanced prostatic cancer: A dosimetric point of view. *Radiother Oncol* 2006; 78(1): 47-52.
41. North West Uro-Oncology Group.. A preliminary report on a patient-preference study to compare treatment options in early prostate cancer. *BJU International* 2002; 90(3): 253-256.
42. Orlandini LC, Lappi S, Mangili P, Ziglio F, Stea L, Giglioli F, Calamia E et al. Inter-observer variability in post-plan seed localization after permanent prostate brachytherapy: A multicentric study. *Physica Medica* 2004; 20(3): 105-109.
43. Pickett B, Kurhanewicz J, Pouliot J, Weinberg V, Shinohara K, Coakley F, Roach M et al. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy compared with permanent prostate implantation in low-risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and prostate-specific antigen level. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 65-72.
44. Potters L, Cao Y, Calugaru E, Torre T, Fearn P, Wang XH. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 605-614.
45. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1): 31-39.
46. Schellhammer PF, el-Mahdi AM, Higgins EM, Schultheiss TE, Ladaga LE, Babb TJ. Prostate biopsy after definitive treatment by interstitial 125iodine implant or external beam radiation therapy. *J Urol* 1987; 137(5): 897-901.
47. Seymore CH, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(9): 1597-1600.

48. Smathers S, Wallner K, Korssjoen T, Bergsagel C, Hudson RH, Sutlief S, Blasko J et al. Radiation safety parameters following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 397-399.
49. van't RA, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der ZW. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(3): 731-736.
50. Wagner TT, Young D, Bahnson RR. Charge and length of hospital stay analysis of radical retropubic prostatectomy and transperineal prostate brachytherapy. *J Urol* 1999; 161(4): 1216-1218.
51. Wu CS, Ennis RD, Schiff PB, Lee EK, Zaider M. Dosimetric and volumetric criteria for selecting a source activity and a source type ( $^{125}\text{I}$  or  $^{103}\text{Pd}$ ) in the presence of irregular seed placement in permanent prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 815-820.

### **Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt**

1. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-1041.
2. AWMF, Kommission Qualitätssicherung in der Radioonkologie. Leitlinien in der Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr 052/003 1999.
3. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Kawachi I. The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(5): 1804-1810.
4. Barrett WL, Kassing WM, Shirazi R. Efficacy of brachytherapy for prostate cancer in African Americans compared with Caucasians. *Brachytherapy* 2004; 3(1): 30-33.
5. Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol* 2004; 71(1): 23-28.
6. Befort CA, Zelefsky MJ, Scardino PT, Borrayo E, Giesler RB, Kattan MW. A measure of health-related quality of life among patients with localized prostate cancer: Results from ongoing scale development. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4(2): 100-108.
7. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. *Urology* 2000; 55(1): 91-96.
8. Beyer D, Nath R, Butler W, Merrick G, Blasko J, Nag S, Orton C et al. American brachytherapy society recommendations for clinical implementation of NIST-1999 standards for  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy. The clinical research committee of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2): 273-275.
9. Brawer MK. Treatment of clinically localized prostatic carcinoma: Helping our patients make an informed decision. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4(1): 6-7.
10. Carroll PR, Presti JC, Small E, Roach M. Focal therapy for prostate cancer 1996: maximizing outcome. *Urology* 1997; 49(Suppl 3): 84-94.

11. Chauvet B. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *Cancer Radiotherapie* 2001; 3(6): 522, 1999-522.
12. Crook J. Iodine versus palladium for prostate brachytherapy: the controversy continues. *Cancer J* 2004; 10(3): 156-157.
13. D'Amico AV. Perineural invasion as a predictor of PSA outcome following local therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Cancer J* 2001; 7(5): 375-376.
14. DiBiase SJ, Hosseinzadeh K, Gullapalli RP, Jacobs SC, Naslund MJ, Sklar GN, Alexander RB et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging-guided brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 429-438.
15. Dicker AP, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM. Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin Urol Oncol* 2000; 18(2): 152-159.
16. Ellis RJ, Sodee DB, Spirnak JP et al. Feasibility and acute toxicities of radioimmunoguided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 2(3): 683-687.
17. Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, Zhou H, Young B, Sodee B, Fu P et al. Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 362-370.
18. Fujii A, Takenaka A, Yuen K, Ono Y, Yamamoto H, Kisaki T et al. Clinical study of radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999; 90(5): 541-547.
19. Garofalo FA, Messina S, Lalanne MG, de SP, Nanni G, Tomaselli V et al. [Interstitial radiotherapy of prostatic carcinoma using I-125]. *Arch Esp Urol* 1984; 37 Suppl 2: 667-673. ..
20. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, Chodak GW. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *J Am Med Assoc* 1993; 269(1): 61-64.
21. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50(3): 125-128.
22. Gleave M, Evans CP. What's hot in the prostate? *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2004; 7(4): 273-276.
23. Gottfried H, Schneider E, Messer PM. Interstitial brachytherapy of localized prostate carcinoma using permanently implanted radiation sources. *Urologe - Ausgabe B* 2002; 42(2): 142-151.
24. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, Larson TR et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999; 53(1): 2-10.
25. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Heaney C, Gasparich J, Quackenbush J, Gottesman J et al. Technical improvement in permanent seed implantation: A two-stage brachytherapy system. Description and comparison with current technique. *Brachytherapy* 2004; 3(1): 34-40.

26. Hinkelbein W. Interstitielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit permanenter <sup>125</sup>I- oder <sup>103</sup>Pd-Seed-Implantation - zurück in die Zukunft? Dtsch Arztebl 2000; 97(14): 920-926.
27. Hoinkis C, Hakenberg OW, Lehmann D, Winkler C, Wirth MP, Herrmann T. Evaluation of dose-volume histograms after prostate seed implantation. 4-year experience. Strahlenther Oncol 2004; 180(9): 550-556.
28. Horwich A. Prostate cancer management. Ann Oncol 2004; 15(Suppl 4): 307-312.
29. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(2): 263-265.
30. Huland H. Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. Dtsch Arztebl 2000; 97(33): 1642-1647.
31. Incrocci L. Can you still have a sexual life after prostate cancer? J Sex Med 2006; 3(Suppl 2): 86.
32. Jakse G, Manegold E, Reineke T, Borchers H, Brehmer B, Wolff JM et al. Expanded, radical perineal prostatectomy. Urologe A 2000; 39(5): 455-462.
33. Jose BO, Bailen JL, Albrink FH, Steinbock GS, Cornett MS, Benson DC, Schmied WK et al. Brachytherapy in early prostate cancer--early experience. J Ky Med Assoc 1999; 97(1): 12-16.
34. Kaulen H. Prostate carcinoma: Between early detection and overtreatment. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130(REPORT SUPPL. 1): 74.
35. King CR, Sanzone J, Anderson KR, Peschel RE. Definitive therapy for stage T1/T2 prostate carcinoma: PSA-based comparison between surgery, external beam, and implant radiotherapy. Journal of Brachytherapy International 1998; 14(3): 169-177.
36. Kirby R, Moul J, Brawer M. Editorial. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; 5: 83.
37. Koutrouvelis P, Lailas N, Goldson A, Bondy H, Hendricks F, Katz S, Willis A et al. Three-dimensional computed tomography - Guided brachytherapy for localized prostate cancer in patients with large volumes: Five-year follow-up. Journal of Brachytherapy International 2000; 16(1): 1-10.
38. Koutrouvelis P, Lailas N, Katz S, Goldson A, Gilmontero G, Bondy H, Hendricks F et al. High- and low-risk prostate cancer treated with 3D CT-guided brachytherapy: 1-to 5-year follow-up. J Endourol 2000; 14(4): 357-366.
39. Koutrouvelis PG, Gillenwater J, Lailas N, Hendricks F, Katz S, Sehn J, Gil-Montero G et al. High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomography-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up. Radiother Oncol 2003; 67(3): 303-308.
40. Koutrouvelis PG, Lailas N, Katz S, Sehn J, Gil-Montero G, Khawand N. Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup. J Urol 2003; 169(4): 1331-1336.
41. Kragelj B, Guna F, Burger J. Radical irradiation of the prostate. Combination of percutaneous irradiation and irradiation with LDR Ir-192 implants. Radiology & Oncology 2001; 35(2)..

42. Langley S, Henderson A, Laing R. The SPIRIT of research: a new well-funded randomized study comparing brachytherapy with radical prostatectomy is about to open in the UK. *BJU International* 2004; 93(1): 6-7.
43. Le QX. An Analysis of Patients with Clinically Localized High-Risk Prostate Carcinoma. *The Prostate Journal* 2000; 2(3): 146-156.
44. Lee WR, Wallner K, Merrick G, Cavanagh W. In regards to Wallner et al: 125I versus 103PD for low-risk prostate cancer: Preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1297-1303) (multiple letters). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 319.
45. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Der Urologe A* 1999; 38(4): 388-401.
46. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. *Der Urologe A* 1999; 38(6): 630-639.
47. Machtens S. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *Aktuelle Urol* 2003; 34(1): 16-17.
48. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, Langley R et al. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: An appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(4): 217-218.
49. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW. Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men  $\leq$  62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1253-1257.
50. Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Benson ML. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 597-604.
51. Mettlin CJ, Murphy GP, McDonald CJ, Menck HR. The National Cancer Data base Report on increased use of brachytherapy for the treatment of patients with prostate carcinoma in the U.S. *Cancer* 1999; 86(9): 1877-1882.
52. Michl UH, Friedrich MG, Graefen M, Haese A, Heinzer H, Huland H. Prediction of post-operative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006; 176(1): 227-231.
53. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995; 154(6): 2144-2148.
54. Morita M, Lederer JL, Fukagai T, Shimada M, Yoshida H. Transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for Japanese prostate cancer patients in Hawaii. *International J Urol* 2004; 11(9): 728-734.
55. Mueller A, Wallner K, Merrick G, Ford E, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W et al. Perirectal seeds as a risk factor for prostate brachytherapy-related rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4): 1047-1052.
56. Norderhaug I, Dahl O, Hoisaeter PA, Heikkila R, Klepp O, Olsen DR, Kristiansen IS et al. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic review of clinical and cost effectiveness. *Eur Urol* 2003; 44(1): 40-46.

57. Olsson CA, Babayan R, White RD. Surgical management of Stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs radiotherapy. *Urology* 1985; 25(Suppl 2): 30-35.
58. Pedley ID. Transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for carcinoma of the prostate. *Surg Oncol* 2002; 11(38749): 25-34.
59. Percarpio B, Sanchez P, Kraus P, Corujo M, D'Addario P, Wolk J. Prostate Brachytherapy - the community hospital experience. *Connecticut Medicine* 2000; 64(9): 523-526.
60. Peschel RE, Chen Z, Roberts K, Nath R. Long-term complications with prostate implants: iodine-125 vs. palladium-103. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(5): 278-288.
61. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 1998; 51(6): 884-889.
62. Potters L, Cha C, Oshinsky G, Venkatraman E, Zelefsky M, Leibel S. Risk profiles to predict PSA relapse-free survival for patients undergoing permanent prostate brachytherapy. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(5): 301-306.
63. Potters L, Huang D, Calugaru E, Fearn P, Lee L, Kattan MW. Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology* 2003; 62(6): 1073-1077.
64. Radioactive seed implantation for prostate cancer. *Tecnologica* 1995: 8-9.
65. Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 2001; 54(7): 739-747.
66. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 161(4): 1212-1215.
67. Schellhammer PF, el-Mahdi AM, Wright GL, Kolm P, Ragle R. Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology* 1993; 42(1): 13-20.
68. Schellhammer PF, Whitmore RB, Kuban DA, el-Mahdi AM, Ladaga LA. Morbidity and mortality of local failure after definitive therapy for prostate cancer. *J Urol* 1989; 141(3): 567-571.
69. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA et al. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(8): 1773-1785.
70. Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(1): 3-8.
71. Sommerkamp H, Rupprecht M, Bruggmoser G, Wannemacher M. Determining factors in local control of prostatic carcinoma with interstitial radiotherapy. *Urologe* 1988; 27(2): 117-122.
72. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. *J Urol* 1989; 141(5): 1084-1087.

73. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2): 448-453.
74. Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC. What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* 2002; 1(2): 83-89.
75. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77(11): 2386-2392.
76. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77(11): 2386-2392.
77. Stock RG, Stone NN, Kao J, Iannuzzi C, Unger P. The effect of disease and treatment-related factors on biopsy results after prostate brachytherapy: implications for treatment optimization. *Cancer* 2000; 89(8): 1829-1834.
78. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol* 1995; 1(2): 72-80.
79. Strahlenschutz in der Medizin: Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV). [Online-Text]. 24. Jun. 2002 [Zugriff am 15. Sep. 2006]; 1-95. Gelesen unter: <http://www.bmu.de/strahlenschutz/doc/5613.php>.
80. Stutz M, Petrikas J, Raslowsky M, Lee P, Gurel M, Moran B. Seed loss through the urinary tract after prostate brachytherapy: examining the role of cystoscopy and urine straining post implant. *Med Phys* 2003; 30(10): 2695-2698.
81. Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Luse R, Clifford S, Sylvester J et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5): 1063-1067.
82. Tsui G, Gillan C, Pond G, Catton C, Crook J. Posttreatment complications of early-stage prostate cancer patients: brachytherapy versus three-dimensional conformal radiation therapy. *Cancer J* 2005; 11(2): 122-132.
83. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, Beyers D et al. An inter-institutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002; 95(10): 2126-2135.
84. Vikram B. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82(1): 229-230.
85. Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, Bertrand AF et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with non-metastatic prostate cancer (2001). *Electronic Journal of Oncology* 2003: 101-114.
86. Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with

- the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4158-4162.
87. Wirth M, Froschermaier S. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1, T2). *Der Urologe B* 1998; 38(5): 429-430.
  88. Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, Hakenberg OW, Ahlemann L et al. [Recommendations for treatment with permanent, interstitial brachytherapy alone in locally limited prostate cancer]. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(2): 115-119.
  89. Wolff JM, Hammerer P. Behandlung des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2000; 6(2): 144-146.
  90. Zimmermann F, Molls M. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 1996; 3(2): 229-234.
  91. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2): 1850-1857.
  92. Zuboy J. Long-term follow-up shows brachytherapy effective against prostate cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2000; 1(3): 193-194.

#### **Ausschlusskriterium A1**

keine

#### **Ausschlusskriterium A2**

1. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanagh W et al. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(6): 438-443.

#### **Ausschlusskriterium A3**

1. Albertsen PC. Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy. *J Urol* 2005; 174(5): 1969-1970.
2. Awad SA. Treatment for localized carcinoma of the prostate. *Can J Surg* 1983; 26(4): 306.
3. Walsh PC. Modern prostate brachytherapy: prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *J Urol* 2001; 165(1): 318-319.

## ANHANG C –DATENBANKEN ZUR SUCHE NACH SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN BZW. HTA-BERICHTEN

Land	Nr.	HTA-Organisationen und Institute	
International/ regional	1	CDR	Cochrane Collaboration
	2	EuroScan	European Information Network on New and Changing Health Technologies
	3	EuNetHTA	European Network for Health Technology Assessment
	4	HEN	Health Evidence Network (WHO)
	5	HTAi	Health Technology Assessment – international
	6	INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
Australien	7	Joanna Briggs Institute	University of Adelaide
	8	MSAC	Medical Services Advisory Committee
	9	NHMR	National Health and Medical Research Council
	10	NICS	National Institute of Clinical Studies
Dänemark	11	DACEHTA	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (ehemals: DIHTA)
	12	DSI	Danish Institute for Health Services Research and Development
Deutschland	13	DAHTA@DIMDI	Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim DIMDI
Finnland	14	FINOHTA	Finnish Office for Health Care Technology Assessment Stakes
Frankreich	15	HAS	Haute Autorité de Santé früher: ANAES (L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)
	16	CEDIT	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
Irland	17	HeBE	Health Boards Executive
Kanada	18	AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
	19	AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research
	20	ARCHE	Alberta Research Centre for Child Health Evidence
	21	CaHTIU	Calgari Health Technology Implementation Unit
	22	CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
	23	Health-evidence.ca	Mc Master Universität
	24	ICES	Institute for Clinical and Evaluative Sciences in Ontario
	25	Ministry of Health and Long-Term Care	Ontario, Medical Advisory Secretariat

Land	Nr.	HTA-Organisationen und Institute	
	26	MUHC	Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre
Neuseeland	27	NZHTA	New Zealand Health Technology Assessment of the New Zealand Ministry of Health
Niederlande	28	GR	Health Council of the Netherlands
Österreich	29	ITA	Institut für Technikfolgenabschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften
Schweden	30	SBU	Swedish Council on the Technology Assessment in Health Care
	31	CMT	Centre for Medical Technology
Schweiz	32	SNHTA	Swiss Network for Health Technology Assessment
	33	TA-SWISS	Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat
England	34	ATTRACT	(Rapid Reviews)
	35	CRD	Centre for Reviews and Dissemination, University of York (s. Referenz 6)
	36	NCCHTA	UK National Coordinating Centre for HTA
	37	NICE	National Institute for Clinical Excellence
	38		Health Evidence Bulletins – Wales
	39		MeReC
	40		National Horizon Scanning Centre
USA	41	Aetna Inc.	
	42	AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (ehemals: AHCPR)
	43	BCBS (TEC)	Blue Cross and Blue Shield Association (Technology Evaluation Centre)
	44	CMS	Centres for Medicare and Medicaid Services (ehemals: HCFA)
	45	MedTap Institute	Medical Technology Assessment and Policy
	46	MTPPI	Medical Technology and Practice Patterns Institute
	47	OTA	US – Congress. Office of Health Technology Assessment
	48	VATAP	U.S. Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program

## **ANHANG D – LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN UND HTA-BERICHTE**

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les traitements du cancer localisé de la prostate. France: ANAES; 2001.
2. Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. *Can J Urol* 2004; 11(1): 2110-2117.
3. Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 29. Okt. 2005]. Gelesen unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/70b.pdf>.
4. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du québec (CETS). Brachytherapy and prostate cancer. (CETS 99-5 RE) Montréal: CETS; 2000.
5. Crook J, Lukka H, Klotz L et al. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2001; 164:(7): 975–81.
6. Hummel S, Paisley S, Morgan A et al. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7(33).
7. Medical services advisory committee. MSAC application 1029: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2000.
8. Medical services advisory committee. MSAC application 1089: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2005.
9. National institute for health and clinical excellence. Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for prostate cancer. NHS: NICE; 2005. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA>.
10. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic review of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316-381.
11. Oliva G. Braquiterapia en cáncer de próstata. Agència d'avaluació de tecnologia i recerca mèdiques. Spanien: CAHTA; 2001.
12. Patterson J. Brachytherapy for localised prostate cancer. In Foxcroft DR, Muthu V (Eds) *Steer: Succinct and timely evaluated evidence reviews* 2001; 1(17). Wessex institute for health research & development, university of Southampton [Online-Text]. <http://www.signpoststeer.org>
13. Senter for medisinsk metodevurdering. Brakyterapi ved prostastakreft. SMM-rapport Nr. 2/2002. Oslo: SMM; 2002.
14. Swedish council on technology assessment in health care (SBU). Findings by SBU Alert: Brachytherapy for prostate cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 26. Juni 2006]. Gelesen unter: <http://www.sbu.se/www/index.asp>.
15. Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Canada: AHFMR; 1999.

## ANHANG E – DURCHSUCHETE STUDIENREGISTER

<b>Register</b>	<b>Link</b>
CCT Current Controlled Trials	<a href="http://www.controlled-trials.com">www.controlled-trials.com</a>
CenterWatch	<a href="http://www.centerwatch.com">www.centerwatch.com</a>
ClinicalTrials.gov	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
Deutsches Krebsstudienregister der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	<a href="http://www.studien.de/index_cont.php">www.studien.de/index_cont.php</a>
National Cancer Institute (US) PDQ® Clinical Trials database	<a href="http://www.cancer.gov/clinical_trials">www.cancer.gov/clinical_trials</a>
National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group	<a href="http://www.ctg.queensu.ca">www.ctg.queensu.ca</a>
UK CCCR National Register of Cancer Trials	<a href="http://www.ctu.mrc.ac.uk/ukcccr">www.ctu.mrc.ac.uk/ukcccr</a>

## **ANHANG F – ANFRAGEN AN UND ANTWORTEN DER AUTOREN**

### **Anfrage zu Wallner 2000**

Die Anfrage bezüglich der Studie Wallner 2000 wurde am 09.03.2006 schriftlich und am 22.03.2006 per E-Mail an Dr. Kent Wallner geschickt. Angefragt wurden das Protokoll der Studie, unveröffentlichte Ergebnisse und eine vollständige Liste der bisherigen Publikationen zu dieser Studie. Aus den vorliegenden Publikationen ergaben sich Fragen zur Fallzahlplanung, die im Verlauf der Patientenrekrutierung von 380 auf 600 erhöht wurde, zu widersprüchlichen Zahlenangaben zwischen Text und Grafiken (Merrick 2005, Merrick 2001) bzw. fehlenden Angaben zu Patientenzahlen (Wallner 2000) und zum Ablauf der Patientenselektion (Merrick 2001).

Die Antwort von K. Wallner vom 22.03.2006 bestätigte, dass 600 statt der 380 geplanten Patienten rekrutiert worden waren, um bessere Subgruppenauswertungen vornehmen zu können. Eine vollständige Publikation sei für Januar 2007 geplant. Die bisherigen Publikationen zu dieser Studie seien willkürliche Subgruppenauswertungen gewesen.

### **Anfrage zu Livartowski 2003**

Am 30.03.2006 wurde Dr. Alain Livartowski am Institut Curie schriftlich angefragt. Neben dem Protokoll der Studie und einer vollständigen Liste aller Publikationen zu dieser Studie mussten verschiedene Fragen die uns vorliegende Monografie betreffend geklärt werden: So war unklar, wie viele Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten und wann die abschließenden Ergebnisse veröffentlicht werden sollten.

Am 04.05.2006 antwortete Frau Catherine Buron, Mitautorin der Studie. Eine Auswertung nach zwei Jahren sei beim International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics eingereicht worden und entspreche dem abschließenden Bericht. Die Frage nach dem geplanten Patienteneinschluss blieb unbeantwortet.

### **Anfrage zu Bradley 2004**

Am 13.12.2006 wurde per Email um Auskunft bezüglich des Anteils von Patienten gebeten, der in der Studie von Bradley 2004 einer Prostatektomie unterzogen wurde und dabei eine adjuvante und/oder neoadjuvante hormonablativ Therapie erhalten hatte.

Am 13.12.2006 antwortete Herr Theodorescou, dass keiner der besagten Patienten eine solche Therapie erhalten habe.

### **Anfrage zu Tward 2006**

Am 20.11.2006 wurde Dr. Jonathan Tward bezüglich verschiedener unklarer Aspekte der Studie Tward 2006 via Email angeschrieben. So fanden sich in der Studie in verschiedenen Tabellen widersprüchliche Angaben zur Zahl der Todesfälle. Außerdem wiesen wir darauf hin, dass die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Komorbidität offensichtlich nicht vergleichbar waren, ohne dass diesem Umstand in der Ergebnisauswertung Rechnung getragen worden wäre. Wir fragten nach der Möglichkeit eine solche Adjustierung entsprechend einem Komorbiditätsindex (z.B. Charlson Score) nachträglich vorzunehmen. In der der Publikation wurde nicht beschrieben, wie sich die Kontrollgruppe (no definitive therapy) tatsächlich zusammensetzte: Bekam diese Gruppe definitiv keine Behandlung oder war es teilweise unklar ob die Patienten behandelt wurden?

Bis zur Fertigstellung dieses Berichts blieb die Anfrage unbeantwortet.



Fortsetzung Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
Bradley 2004	269	BT: 687 (63,1, 72,2) <sup>c</sup> BT+PST: 70 (62,1, 72,2) <sup>c</sup> RP: 60 (55,3, 63,8) <sup>c</sup>	≤ 1 BT: 63 (63,6) BT+PST: 18 (36) RP: 46 (77) 2 BT: 35 (35,4) BT+PST: 28 (56) RP: 13 (22) ≥ 3 BT: 1 (1) BT+PST: 4 (8) RP: 1 (2)	≤ 6 BT: 74 (83) BT+PST: 11 (24) RP: 37 (65) 7 BT: 15 (17) BT+PST: 19 (42) RP: 14 (25) ≥ 8 BT: 0 (0) BT+PST: 15 (33) RP: 6 (11)	BT: 6,5 (5,1, 9,5) <sup>c</sup> BT+PST: 9,8 (6,4, 13,6) <sup>c</sup> RP: 5,3 (4,6, 8,1) <sup>c</sup>	BT: K.A. BT+PST: K.A. RP: K.A.	BT: 130 (100) BT+PST: 62 (100) RP: 0 (0)

Fortsetzung Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
D'Amico 1872 1998		BT: K.A. BT+HT: K.A. RP: K.A. PST: K.A.	T1c	2-4	>0-4 <sup>d</sup>	BT: K.A.	BT: 0 (0)
			BT: 15 (23)	BT: 6 (9)	BT: 5 (8)	BT+HT: 152	
			BT+HT: 57 (37,5)	BT+HT: 10 (7)	BT+HT: 16 (10,5)	RP: K.A.	RP: 0 (0)
			RP: 256 (29)	RP: 164 (19)	RP: 85 (10)	PST: K.A.	PST: 0 (0)
			PST: 222 (29)	PST: 109 (14)	PST: 77 (10)		
			T2a	5-6	4,1-10 <sup>d</sup>		
			BT: 35 (53)	BT: 47 (71)	BT: 37 (56)		
			BT+HT: 68 (45)	BT+HT: 110 (72)	BT+HT: 111 (73)		
			RP: 388 (44)	RP: 517 (58)	RP: 510 (57)		
			PST: 246 (32)	PST: 376 (49)	PST: 329 (43)		
			T2b	7	10,1-20 <sup>d</sup>		
			BT: 5 (7)	BT: 10 (15)	BT: 16 (24)		
BT+HT: 7 (4,5)	BT+HT: 29 (19)	BT+HT: 24 (16)					
RP: 93 (10)	RP: 133 (15)	RP: 210 (24)					
PST: 141 (18)	PST: 192 (25)	PST: 198 (26)					
T2c	8-10	>20 <sup>d</sup>					
BT: 11 (17)	BT: 3 (5)	BT: 8 (12)					
BT+HT: 20 (13)	BT+HT: 3 (2)	BT+HT: 1 (0,5)					
RP: 151 (17)	RP: 74 (8)	RP: 83 (9)					
PST: 157 (21)	PST: 89 (12)	PST: 162 (21)					

Fortsetzung Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
D'Amico 2003	633	BT: 62 (49–79) <sup>c</sup> RP: 60 (44–75) <sup>c</sup>	BT: 227 (100) RP: 406 (100)	≤5 BT: 18 (8) <sup>f</sup> RP: 81 (20) <sup>f</sup> 6 BT: 184 (81) <sup>f</sup> RP: 264 (65) <sup>f</sup> 3+4 BT: 25 (11) <sup>f</sup> RP: 61 (15) <sup>f</sup>	<4 BT: 43 (19) <sup>f</sup> RP: 37 (9) <sup>f</sup> 4-9,99 BT: 184 (81) <sup>f</sup> RP: 369 (91) <sup>f</sup>	<20 <sup>f</sup> BT: 14 (6) RP: 4 (1) 20–44,9 <sup>f</sup> BT: 132 (58) RP: 106 (26) 45–59,9 <sup>f</sup> BT: 45 (20) RP: 154 (38) 60–99,9 <sup>f</sup> BT: 34 (15) RP: 122 (30) ≥100 <sup>f</sup> BT: 2 (1) RP: 20 (5)	BT: 0 (0) RP: 0 (0)
Davis 2001	770	BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 67,4 (6,7) <sup>b</sup> RP: 65 (6,4) <sup>b</sup> PST: 69 (6,0) <sup>b</sup>	≤T2a BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 84 (82) <sup>f</sup> RP: 154 (70) <sup>f</sup> PST: 109 (58) <sup>f</sup> >T2a< BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 19 (18) <sup>f</sup> RP: 66 (30) <sup>f</sup> PST: 79 (42) <sup>f</sup>	BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 5,8 (0,9) <sup>b</sup> RP: 6,0 (1,1) <sup>b</sup> PST: 6,5 (1,2) <sup>b</sup>	BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 7,4 (5,8) <sup>b</sup> RP: 9,3 (7,8) <sup>b</sup> PST: 16,7 (22,8) <sup>b</sup>	BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : K.A. RP: K.A. PST: K.A.	BT <sub>Pd</sub> <sup>103</sup> : 50 (48,5) <sup>g</sup> RP: 10 (4,5) <sup>g</sup> PST: 47 (25,0) <sup>g</sup>

Fortsetzung Tabelle 18. Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
Kupelian 2004	2991	<65 Jahre <sup>d</sup>	T1a	≤6			
		BT: 204	BT: 0 (0)	BT: 723	BT: K.A.	BT: K.A.	BT: 225
		(21)	PST<72Gy: 1 (0,2)	(76)	PST<72Gy: K.A.	PST<72Gy: K.A.	(24)
		PST<72Gy: 133	PST>72Gy: 0 (0)	PST<72Gy: 321	PST>72Gy: K.A.	PST>72Gy: K.A.	PST<72Gy: 25 (5)
		(27)	RP: 4 (0,4)	(66)	RP: K.A.	RP: K.A.	PST>72Gy: 118
		PST>72Gy: 93 (31)	BT+PST: 0 (0)	PST>72Gy: 173	BT+PST: K.A.	BT+PST: K.A.	(39)
		RP: 689	T1b	RP: 765			RP: 175
		(67)	BT: 5 (1)	(74)			(17)
		BT+PST: 72 (32)	PST<72Gy: 16 (3,3)	BT+PST: 87 (39)			BT+PST: 79 (36)
			PST>72Gy: 4 (1,3)	7			
		≥65 Jahre <sup>d</sup>	BT: 746	RP: 7 (0,7)	BT: 199		
		(79)	BT+PST: 0 (0)	(21)			
		PST<72Gy: 351	T1c	PST<72Gy: 114			
		(73)	BT: 507 (53)	(24)			
		PST>72Gy: 208	PST<72Gy: 164 (34)	PST>72Gy: 99 (33)			
		(69)	PST>72Gy: 140 (47)	RP: 211			
		RP: 345	RP: 489 (47)	(20)			
		(33)	BT+PST: 113 (51)	BT+PST: 105			
		BT+PST: 150	T2a	(47)			
		(68)	BT: 385 (41)	≥8			
	PST<72Gy: 236 (49)	BT: 28 (3)					
	PST>72Gy: 137 (46)	PST<72Gy: 49 (10)					
	RP: 482 (47)	PST>72Gy: 29 (10)					
	BT+PST: 95 (43)	RP: 58 (6)					
	T2b	BT+PST: 30 (14)					
	BT: 53 (6)						
	PST<72Gy: 67 (14)						
	PST>72Gy: 20 (7)						
	RP: 52 (5)						
	BT+PST: 14 (6)						

Fortsetzung Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
Lee 2001	90	BT: 67 (49–79) <sup>c</sup> PST: 69 (51–79) <sup>c</sup> RP: 61 (42–68) <sup>c</sup>	T1 BT: 26 (59) RPST: 12 (52) RP: 19 (83) T2 BT: 18 (41) PST: 11 (48) RP: 4 (17)	2–6 BT: 38 (86) PST: 11 (48) RP: 16 (70) 7 BT: 6 (14) PST: 10 (43) RP: 5 (22)	BT: 6,5 (1,3– 13,5) <sup>c</sup> PST: 8,1 (2,9– 19,6) <sup>c</sup> RP: 6,2 (1,3–12) <sup>c</sup>	BT: K.A. PST: K.A. RP: K.A.	BT: K.A. PST: K.A. RP: K.A.
Sharkey 2005	1077	BT: 72 (48–93) <sup>h</sup> RP: 64 (28–79) <sup>h</sup>	A BT: 198 (22,8) RP: 18 (8,6) B BT: 671 (77,2) RP: 190 (91,4)	2–6 BT: 601 (70,8) RP: 134 (64,7) 7–10 BT: 248 (29,2) RP: 73 (35,3)	<4,0 <sup>d</sup> BT: 254 (29,2) RP: 70 (33,6) 4,1–10,0 <sup>d</sup> BT: 477 (54,9) RP: 104 (50,0) 10,1–20,0 <sup>d</sup> BT: 105 (12,0) RP: 25 (12,0) > 20 <sup>d</sup> BT: 34 (3,9) RP: 9 (4,3)	BT: K.A. RP: K.A.	BT: 0 (0) PST: 0 (0)

Fortsetzung Tabelle 18: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Studien	Anzahl eingeschl. Patienten	Alter in Jahren	Tumorstadium nach TNM, Anzahl (%)	Gleason-Score Anzahl (%)	PSA-Werte ng/ml	Prostatavolumen ml (Spannweite)	Antiandrogene Therapie Anzahl (%)
Talcott 2003	410	BT: 64 (47–76) <sup>h</sup> PST: 69 (51–82) <sup>h</sup> RP: 60 (46–74) <sup>h</sup> WW: 65 (46–82) <sup>h</sup>	T1 <sup>f</sup> BT: 62 (78) PST: 137 (75) RP: 97 (75) WW: 19 (100) T2 <sup>f</sup> BT: 18 (22) PST: 46 (25) RP: 32 (25) WW: 0 (0)	4–6 <sup>f</sup> BT: 61 (76) PST: 87 (48) RP: 65 (50) WW: 15 (78) 7 <sup>f</sup> BT: 18 (23) PST: 62 (34) RP: 50 (39) WW: 4 (22)	BT: 6,3 (1,3–18,3) <sup>h</sup> PST: 11,2 (0,9–77,4) <sup>h</sup> RP: 8,3 (0,8–70,3) <sup>h</sup> WW: 6,8 (1,1–14,3) <sup>h</sup>	BT: K.A. PST: K.A. RP: K.A. WW: K.A.	BT: 0 (0) PST: 65 (36) RP: 0 (0) WW: 0 (0)
Zelevsky 1999	282	BT: 64 <sup>a</sup> PST: 68 <sup>a</sup>	T1c BT: 98 (68) PST: 58 (43) T2a BT: 29 (20) PST: 32 (23) T2b BT: 18 (12) PST: 47 (34)	BT: K.A. PST: K.A.	BT: 6,1 <sup>a</sup> PST: 6,6 <sup>a</sup>	BT: K.A. PST: K.A.	BT: 16 (11) PST: 23 (17)
a Angaben als Median				e Angaben als Median in Klammern Spannweite			
b Angaben als Mittelwert in Klammern Standardabweichung				f Anzahl der Patienten eigene Berechnung (Prozent)			
c Angaben als Mittelwert und in Klammern Interquartilsrange				g Prozentangaben: eigene Berechnung			
d Angaben in Klammern prozentual an der Studienpopulation der entsprechenden Gruppe				h Angaben als Mittelwert und in Klammern Spannweite			

## ANHANG H – Tabellen zur Messung der Lebensqualität und Symptome

Tabelle 19: EORCT-QoL-C30-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität

Studie	Physical	Role	Emotional	Cognitive	Social	Sexual	Overall
<b>Borchers 2004<sup>a</sup></b>							
<i>Ausgangswert</i>							
BT	91	90	67	87	77	61	65
RP	91	93	65	91	83	66	65
RP-nervenschonend	95	81	61	86	75	75	68
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--
<i>nach 6 Monaten</i>							
BT	78	75	77	88	79	54	66
RP	86	88	76	85	76	37	64
RP-nervenschonend	93	89	65	87	71	49	71
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--
<i>nach 12 Monaten</i>							
BT	90	90	76	86	77	53	66
RP	91	87	78	86	74	42	70
RP-nervenschonend	93	90	81	82	80	56	75
p-Wert	0,84 <sup>b</sup> , 0,94 <sup>c</sup> , 0,77 <sup>d</sup>	0,28 <sup>b</sup> , 0,50 <sup>c</sup> , 0,10 <sup>d</sup>	0,21 <sup>b</sup> , 0,03 <sup>c</sup> , 0,32 <sup>d</sup>	0,73 <sup>b</sup> , 0,79 <sup>c</sup> , 0,87 <sup>d</sup>	0,21 <sup>b</sup> , 0,35 <sup>c</sup> , 0,03 <sup>d</sup>	0,015 <sup>b</sup> , 0,14 <sup>c</sup> , 0,45 <sup>d</sup>	0,55 <sup>b</sup> , 0,47 <sup>c</sup> , 1,0 <sup>d</sup>
<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte							
<sup>b</sup> Veränderung gegenüber dem Baselinescore nach 12 Monaten zwischen den Gruppen radikale Prostatektomie und Brachytherapie							
<sup>c</sup> Veränderung gegenüber dem Baselinescore nach 12 Monaten zwischen den Gruppen radikale Prostatektomie-nervenschonend vs. Brachytherapie							
<sup>d</sup> Veränderung gegenüber dem Baselinescore nach 12 Monaten zwischen den Gruppen radikale Prostatektomie-nervenschonend vs. radikale Prostatektomie							

Tabelle 20: FACT-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität

Studie	FACT-P	FACT-G	PWB	FWB	EWB	SFWB	RWB
<b>Bradley 2004<sup>a</sup></b>							
<i>nach 24 Monaten</i>							
BT vs. RP	--	-1,38 (-8,09; 5,33)	-0,40 (-1,87; 1,08)	0,06 (-3,11; 3,23)	0,00 (-1,55; 1,55)	-0,52 (-3,12; 2,07)	--
RP vs. BT+PST	--	3,51 (-4,00; 11,02)	1,57 (-0,78; 3,91)	1,06 (-2,29; 4,42)	1,19 (-0,83; 3,21)	-0,76 (-3,30; 1,78)	--
BT vs. BT+PST	--	4,89 (-1,79; 11,56)	1,96 (-0,13; 4,05)	1,00 (-1,98; 3,98)	1,19 (-0,53; 2,92)	-0,24 (-2,51; 2,04)	--
p-Wert	--	0,146	0,052	0,581	0,323	0,443	--
<sup>a</sup> Angaben als Differenz der Ergebnisse 24 Monate nach Therapie zwischen Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie, radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie vs. Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie und 95% Konfidenzintervall in Klammern							

Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik<sup>a</sup>

Studie	Messinstrumente	1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate
<b>Bradley 2004<sup>b</sup></b>						
BT vs. RP	AUA-SS	--	--	--	-3,32 (-6,67; 0,03)	--
RP vs. BT+PRT		--	--	--	-5,05 (-9,00; -1,11)	--
BT vs. BT+PRT		--	--	--	-1,73 (-5,50; 2,04)	--
p-Wert		--	--	--	0,002	--
BT vs. RP	I-AUA	--	--	--	-0,93 (-2,84; 0,98)	--
RP vs. BT+PRT		--	--	--	-1,97 (-4,05; 0,11)	--
BT vs. BT+PRT		--	--	--	-1,04 (-2,95; 0,87)	--
p-Wert		--	--	--	0,083	--
BT vs. RP	O-AUA	--	--	-0,81 (-3,85; 2,22)	--	-3,36 (-5,67; -1,05)
RP vs. BT+PRT		--	--	-0,98 (-4,86; 2,91)	--	-5,13 (-8,99; -1,26)
BT vs. BT+PRT		--	--	-0,16 (-4,31; 3,99)	--	-1,77 (-5,50; 1,97)
p-Wert		--	--	<0,001	--	--
<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt						
<sup>b</sup> Angaben als Differenz der Scores 24 Monate nach Therapie zwischen Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie, radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie vs. perkutane Strahlentherapie und 95% Konfidenzintervall in Klammern						

Tabelle 22: SF-36-Ergebnisse zur Lebensqualität <sup>a</sup>

Studie	Physical function	Role physical	Role emotional	Energy/fatigue	Pain	General Health	Mental Health	Social Function	PCS	MCS
<b>Davis 2001<sup>b</sup></b>										
<i>22,4–37,9 Monate</i>										
BT	80,8 (22,9)	69,1 (40,4)	--	62,5 (21,6)	78,8 (21,7)	66,3 (17,6)	--	--	--	--
RP	83,3 (23,8)	74,6 (42,0)	--	68,7 (22,5)	82,9 (22,6)	70,9 (18,3)	--	--	--	--
PRT	74,3 (23,0)	58,6 (40,6)	--	65,5(21,7)	78,0 (21,8)	63,9 (17,7)	--	--	--	--
p-Wert	stat. sig. <sup>c,d</sup>	stat. sig. <sup>d</sup>	--	n.s. <sup>alle Vergleiche</sup>	n.s. <sup>alle Vergleiche</sup>	stat. sig. <sup>d</sup>	--	--	--	--
<sup>a</sup> Angaben als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt <sup>b</sup> Ergebnisse adjustiert nach Alter, Komorbidität und Zeitspanne zwischen Therapieende und Lebensqualitätserhebung. <sup>c</sup> Vergleich perkutane Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie <sup>d</sup> Vergleich perkutane Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie										

Tabelle 23: UCLA-PCI-Ergebnisse zur Lebensqualität<sup>a</sup>

Studie	Bowel function	Bowel bothersomeness	Sexual function	Sexual bothersomeness	Urinary function	urinary bothersomeness
<b>Davis 2001<sup>b</sup></b>						
<i>22,4–37,9 Monaten</i>						
BT	82,5 (17,9)	79,3 (28,1)	32,2 (23,7)	40,4 (37,1)	86,8 (24,1)	76,8 (29,7)
RP	85,5 (18,5)	83,0 (29,5)	17,9 (24,5)	25,2 (38,4)	68,4 (25,1)	73,9 (30,9)
PRT	76,8 (17,9)	71,8 (28,2)	26,0 (23,7)	40,0 (37,1)	86,4 (24,3)	82,6 (29,9)
p-Wert	stat. sig. <sup>c,d</sup>	stat. sig. <sup>d</sup>	stat. sig. <sup>d,e</sup>	stat. sig. <sup>d,e</sup>	stat. sig. <sup>d,e</sup>	stat. sig. <sup>d</sup>
<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt <sup>b</sup> Ergebnisse adjustiert nach Alter, Komorbidität und Zeitspanne zwischen Therapieende und Lebensqualitätserhebung <sup>c</sup> Vergleich perkutane Strahlentherapie vs. Brachytherapie				<sup>d</sup> Vergleich perkutane Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie <sup>e</sup> Vergleich radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie		

Tabelle 24: FACT-Ergebnisse zur Lebensqualität<sup>a</sup>

Studie	FACT-P	FACT-G	PWB	FWB	EWB	SFWB	RWB
<b>Lee 2001</b>							
<i>Ausgangswert</i>							
BT	138,4 (17,0)	100,7 (11,8)	25,9 (2,8)	23,3 (4,4)	20,8 (3,0)	23,0 (4,6)	7,7 (0,8)
RP	138,3 (14,7)	99,8 (9,6)	26,3 (2,3)	23,6 (4,3)	17,9 (4,4)	24,4 (3,2)	7,7 (0,6)
PRT	137,1 (12,1)	99,9 (7,9)	25,2 (2,2)	22,9 (3,2)	20,7 (3,3)	23,6 (2,8)	7,5 (0,8)
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--
<i>nach 1 Monat</i>							
BT	120,5 (21,7)	92,5 (14,7)	21,6 (4,7)	18,9 (6,4)	21,1 (2,9)	23,1 (4,3)	7,7 (1,0)
RP	117,7 (18,3)	88,9 (13,2)	20,9 (5,0)	16,5 (5,1)	19,9 (3,8)	23,7 (4,5)	7,9 (0,3)
PRT	129,5 (21,0)	96,1 (12,5)	22,6 (4,7)	21,7 (5,0)	21,5 (3,4)	22,8 (3,2)	7,5 (0,7)
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--
<i>nach 3 Monaten</i>							
BT	130,0 (18,4)	97,3 (13,0)	23,8 (4,2)	21,4 (4,6)	21,7 (3,2)	22,8 (3,9)	7,6 (0,9)
RP	134,4 (17,8)	98,5 (12,0)	25,4 (3,6)	21,9 (4,6)	21,0 (3,4)	22,7 (4,1)	7,5 (1,1)
PRT	134,4 (19,2)	98,1 (13,2)	23,8 (3,7)	22,2 (5,2)	20,6 (4,2)	23,8 (2,4)	7,8 (0,5)
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--
<i>nach 12 Monaten</i>							
BT	138,5 (14,2)	102,2 (9,1)	25,3 (2,6)	24,1 (3,7)	22,3 (2,1)	22,7 (3,7)	7,8 (0,7)
RP	140,4 (14,9)	101,9 (11,3)	26,3 (2,5)	23,3 (4,1)	21,7 (3,3)	22,8 (4,5)	7,7 (0,5)
PRT	136,9 (15,6)	101,0 (10,1)	25,1 (4,1)	23,2 (4,8)	21,9 (2,4)	23,1 (3,1)	7,7 (0,5)
p-Wert	--	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt

Tabelle 25: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente<sup>a</sup>

Studie	Messinstrumente	Ausgangswerte	1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate
<b>Davis 2001</b>							
	TAG						
BT	Life	--	--	--	--	86,4 (19,1)	--
RP		--	--	--	--	86,7 (19,8)	--
PRT		--	--	--	--	86,8 (19,2)	--
p-Wert		--	--	--	--	n.s. <sup>m</sup>	--
BT	Family	--	--	--	--	85,1 (22,2)	--
RP		--	--	--	--	78,7 (23,0)	--
PRT		--	--	--	--	83,9 (22,3)	--
p-Wert		--	--	--	--	n.s. <sup>m</sup>	--
BT	Fear of Recurrence	--	--	--	--	73,4 (21,3)	--
RP		--	--	--	--	76,3 (22,1)	--
PRT		--	--	--	--	70,1 (21,4)	--
p-Wert		--	--	--	--	<0,05 <sup>b</sup>	--
<b>Lee 2001</b>							
BT	TOI	86,9 (12,3)	68,6 (17,4)	77,8 (13,9)	85,8 (10,8)	--	--
RP		88,3 (12,3)	66,2 (13,3)	83,3 (13,3)	88,2 (10,1)	--	--
PRT		85,3 (9,1)	77,6 (18,1)	82,2 (14,5)	84,1 (13,7)	--	--
p-Wert		--	--	--	--	--	--

Fortsetzung Tabelle 25: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente<sup>a</sup>

Studie	Messinstrumente	Ausgangswerte		1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate			
<b>Talcott 2003</b>	Selbst entwickelter Fragebogen										
BT	Urinary incontinence	2,6	(8,5)	--	6,3	(14,6) <sup>j</sup>	4,6	(11,1) <sup>k</sup>	7,5	(15,1) <sup>l</sup>	--
RP		4,9	(12,1)	--	34,9	(23,7) <sup>j</sup>	23,9	(23,5) <sup>k</sup>	23,4	(23,9) <sup>l</sup>	--
PRT		7,0	(13,4)	--	8,3	(15,7) <sup>j</sup>	9,2	(15,8) <sup>k</sup>	8,5	(15,7) <sup>l</sup>	--
WW		7,9	(13,2)	--	11,2	(15,8) <sup>j</sup>	16,9	(19,6) <sup>k</sup>	17,8	(19,0) <sup>l</sup>	--
p-Wert		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BT	Urinary obstruction/irradiation	7,1	(8,9)	--	15,8	(17,1) <sup>j</sup>	9,0	(10,2) <sup>k</sup>	11,1	(11,8) <sup>l</sup>	--
RP		23,4	(15,1)	--	25,6	(15,4) <sup>j</sup>	19,3	(12,8) <sup>k</sup>	18,8	(13,1) <sup>l</sup>	--
PRT		13,1	(15,2)	--	17,6	(16,4) <sup>j</sup>	13,0	(15,2) <sup>k</sup>	12,1	(15,3) <sup>l</sup>	--
WW		23,1	(11,0)	--	23,1	(10,8) <sup>j</sup>	19,8	(8,4) <sup>k</sup>	24,4	(14,1) <sup>l</sup>	--
p-Wert		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BT	Bowel problems	4,1	(6,7)	--	8,2	(7,1) <sup>j</sup>	7,2	(7,1) <sup>k</sup>	7,2	(8,5) <sup>l</sup>	--
RP		4,9	(8,1)	--	5,4	(7,0) <sup>j</sup>	4,4	(5,9) <sup>k</sup>	4,8	(6,0) <sup>l</sup>	--
PRT		4,6	(6,1)	--	12,3	(13,8) <sup>j</sup>	9,8	(9,8) <sup>k</sup>	8,9	(9,4) <sup>l</sup>	--
WW		6,4	(8,6)	--	4,6	(7,3) <sup>j</sup>	2,6	(5,9) <sup>k</sup>	6,9	(10,7) <sup>l</sup>	--
p-Wert		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BT	Sexual function	30,1	(32,3)	--	40,4	(34,5) <sup>j</sup>	42,4	(35,6) <sup>k</sup>	45,0	(33,1) <sup>l</sup>	--
RP		23,9	(32,4)	--	77,9	(25,2) <sup>j</sup>	73,7	(25,4) <sup>k</sup>	68,5	(27,4) <sup>l</sup>	--
PRT		51,2	(37,4)	--	65,5	(34,6) <sup>j</sup>	65,8	(32,0) <sup>k</sup>	69,2	(32,3) <sup>l</sup>	--
WW		37,3	(35,4)	--	31,2	(33,5) <sup>j</sup>	43,0	(32,8) <sup>k</sup>	50,7	(34,3) <sup>l</sup>	--
p-Wert		--	--	--	K.A.:	--	--	--	--	--	--
<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt					<sup>k</sup> Ergebnisse nach 12 Monaten						
<sup>b</sup> Vergleich perkutane Strahlungs- vs. radikale Prostatektomie (Alpha-Niveau 0,05)					<sup>l</sup> Ergebnisse nach 24 Monaten						
<sup>j</sup> Ergebnisse nach 6 Monaten					<sup>m</sup> Vergleich Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie, Brachytherapie vs. perkutane Strahlentherapie, radikale Prostatektomie vs. perkutane Strahlentherapie						

Tabelle 26: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik<sup>a</sup>

Studie	Messinstrumente	Ausgangswert	1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate
<b>Davis 2001</b>							
BT	AUA	--	--	--	--	11,7 (8,0)	--
RP		--	--	--	--	7,3 (6,0)	--
PRT		--	--	--	--	9,1 (6,4)	--
p-Wert		--	--	--	--	<0,05 <sup>b</sup>	--
<b>Lee 2001</b>							
BT	IPSS	8,3 (6,0)	20,8 (7,7)	17,2 (7,1)	10,4 (7,3)	--	--
RP		12,5 (9,3)	17,2 (10,3)	7,4 (4,3)	5,5 (3,7)	--	--
PRT		11,9 (6,4)	13,8 (7,5)	9,3 (5,3)	8,5 (5,4)	--	--
p-Wert		--	--	--	--	--	--
<sup>a</sup> Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt							
<sup>b</sup> Je Vergleich Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie und Brachytherapie vs. perkutane Strahlentherapie							

## ANHANG I – TABELLARISCHE SENSITIVÄTSMETRACHTUNG

Tabelle 27: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben

Studie	Endpunkt	Subgruppe	Zeitpunkt	Behandlungsverfahren			p-Werte <sup>k</sup>		
				BT <sup>i</sup>	RP <sup>i</sup>	PST <sup>i</sup>	BT/RP	BT/PST	
<b>Im Vorbericht eingeschlossene Studien</b>									
Beyer 2000 <sup>b,j,p</sup>	PSA+	alle	5 Jahre	71 % (65–77 %)	--	69 % (64–74 %)	0,94		
		Klinik	alle	7 Jahre	64 % (52–76 %)	--	60 % (50–70 %)		
	<i>Risiko gemäß Gleason-Score</i>								
			2–4	5 Jahre	78 % (68–88 %)	--	78 % (72–84 %)	0,65	
			5–6		74 % (67–81 %)	--	72 % (65–79 %)	0,53	
			7		49 % (31–67 %)	--	51 % (36–66 %)	0,12	
			8–10		28 % (1–55 %)	--	52 % (27–77 %)	0,04	
	<i>Risiko gemäß iPSA</i>								
			0–4	5 Jahre	87 % (79–95 %)	--	90 % (81–99 %)	0,47	
			4–10		76 % (68–84 %)	--	74 % (70–81 %)	0,76	
			10–20		53 % (34–72 %)	--	70 % (59–81 %)	0,001	
			>20		49 % (35–63 %)	--	51 % (44–58 %)	0,37	
	<i>Risiko gemäß TNM</i>								
		T1	5 Jahre	83 % (73–93 %)	--	78 % (72–84 %)	0,47		
		T2		67 % (60–74 %)	--	67 % (60–74 %)	0,89		
D'Amico 1998 <sup>p</sup>	PSA	<i>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score, TNM</i>							
		gering	3 Jahre	92 % (81–100 %) <sup>a</sup>	93 % (89–97 %)	94 % (86–100 %)	>0,25	>0,25	
		mittel <sup>c</sup>		33 % (6–59 %)	73 % (64–82 %)	75 % (63–88 %)	0,003	0,02	
		gering	5 Jahre	88 % (57–100 %)	85 % (75–95 %)	89 % (49–100 %)	>0,25	>0,25	
D'Amico 2003 <sup>p</sup>	PSA	alle	5 Jahre	95 % (89–100 %)	93 % (84–100 %)	--	0,16	--	
		alle	7 Jahre	90 % (80–99 %)	90 % (81–99 %)	--	0,16	--	
Kupelian 2004 <sup>p,j</sup>	PSA	alle	5 Jahre	83 % (79–87 %)	81 % (78–84 %)	81 % (75–87 %) <sup>c</sup>	ns <sup>h</sup>	ns <sup>h</sup>	
						51 % (43–59 %) <sup>d</sup>	--	--	
		alle	7 Jahre	76 % (66–86 %)	76 % (71–81 %)	82 % (72–92 %)	--	--	
						47 % (39–55 %)	--	--	
Sharkey 2005 <sup>1,a</sup>	PSA	<i>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score</i>							
		gering	5 Jahre	93 % (88–98 %)	92 % (81–100 %)	--	0,93	--	
		mittel <sup>f</sup>		83 % (74–92 %)	72 % (55–89 %)	--	0,16	--	
		hoch		59 % (34–84 %)	52 % (0–100 %)	--	0,10	--	
		gering	6 Jahre	87 % (80–94 %)	92 % (75–100 %)	--	0,93	--	
		mittel <sup>f</sup>		77 % (63–91 %)	72 % (46–98 %)	--	0,16	--	
		hoch		40 % (5–75 %)	0 % <sup>m</sup>	--	0,10	--	
Zelevsky 1999 <sup>l</sup>	PSA	alle	5 Jahre	82 %	--	88 %	--	0,09	
<b>Im Vorbericht ausgeschlossene potenziell relevante Studien</b>									
Potters 2003	PSA	Alle	3 Jahre	-- <sup>1</sup>	--	-- <sup>n</sup>	--	0,44	
Wallner 2003	PSA	Alle	3 Jahre	89 % <sup>1</sup> / 91 % <sup>p</sup>	--	--	--	0,76	
<i>J,P Jod<sup>125</sup>, Paladium<sup>103</sup></i>				<i>e Dargestellt wird nur die Brachytherapie als Monotherapie</i>					
<i>a BT (Brachytherapie), RP (radikale Prostatektomie), PST (perkutane Strahlentherapie)</i>				<i>f TNM = T2b + 10 ng/ml &lt; iPSA ≤ 20 ng/ml + Gleason = 7</i>					
<i>b p-Werte aus Log-Rank-Test für den Gesamtzeitraum</i>				<i>g,h Strahlendosis &gt; 72 Gray, ≤ 72 Gray</i>					
<i>c Angaben aus Brachmann 2000 entnommen</i>				<i>i Aussage gemäß Beschreibung im Text unter Ausschluss der Subgruppe mit ≤ 72 Gy</i>					
<i>d Die Schätzer und zugehörige Konfidenzintervalle wurden, sofern nicht in der Publikation berichtet, aus Angaben in den Kaplan-Meier-Kurven berechnet</i>				<i>j Entweder iPSA &gt; 10 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 7</i>					
				<i>k Zu diesem Zeitpunkt standen keine Personen unter Risiko</i>					
				<i>l Werte aus Abbildung 2, Beschreibung im Text fehlt</i>					

Tabelle 28: Übersicht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität (Tabelle beidseitig: Dargestellt werden die Therapieauswirkungen auf wichtige Kategorien der Lebensqualität als semiquantitative Rangfolge.)

Studie	Zeitpunkt der Befragung	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Gesamt-score	Körperliches Wohlbefinden	Emotionales Wohlbefinden	Soziales Wohlbefinden	Gesundheit im Allgemeinen	Mentales Wohlbefinden
<b>Im Vorbericht eingeschlossene Studien</b>							
Borchers 2004	12 Monate	BT < RP <sup>a,b</sup>	BT < RP	BT < RP <sup>c</sup>	BT < RP	--	BT < RP
Bradley 2004	24 Monate	BT < RP <sup>d</sup>	BT < RP <sup>d</sup>	--	BT < RP <sup>d</sup>	--	--
Davis 2001	22–30 Monate	BT >> RP (BT < PST)	(BT < RP) (BT < PST)	--	--	(BT < RP) (BT < PST)	--
Lee 2001	1 Monat	--	--	--	--	--	--
Talcott 2003	24 Monate	--	--	--	--	--	--
<b>Im Vorbericht ausgeschlossene potenziell relevante Studien</b>							
Downs 2003	0–6 Mon	BT < RP	BT >> RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP
	6–12 Mon	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT << RP	BT < RP
	12–24 Mon	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP
Eton 2001	46 Tage	--	BT >> PST BT >> RP	--	BT >> RP	--	--
Litwin 2004	13–14 Mon	--	--	--	--	--	--
Livartowski 2003	6 Mon	BT << RP	--	--	--	--	--
	24 Mon	BT << RP	--	--	--	--	--
Miller 2005	2,6 Jahre	BT < RP	--	--	--	--	--
	6,2 Jahre <sup>e</sup>	BT < RP	--	--	--	--	--
Reis 2004	12–24 Mon	--	--	--	--	--	--
Soderdahl 2005	12 Mon	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP
<i>-- Keine Angaben in der Publikation</i>							
<i>() p-Werte wurden in der Originalpublikation nur qualitativ berichtet, sodass hier kein Trend ablesbar war</i>							
<i>a Abkürzungen: BT = Brachytherapie, RP = Radikale Prostatektomie, PST = Perkutane Strahlentherapie</i>							
<i>b Vergleichssymbole: „&lt;&lt;“ schlechter als, „&gt;&gt;“ besser als, „&lt;&gt;“ weder besser noch schlechter, „&lt;“ im Trend schlechter, „&gt;“ im Trend besser. Die Rangfolge ergibt sich aus den p-Werten der Effektschätzer</i>							
<i>c Es werden auch 12 u. 36 Monatsdaten angegeben, von denen bei 12 Monaten der Unterschied signifikant berichtet wird</i>							
<i>d Signifikanz wurde aus den Angaben in der Publikation selbst berechnet</i>							
<i>e Es wurden nur nicht adjustierte Werte für AUA-SS berichtet</i>							

Fortsetzung der Tabelle 28, linke Seite

Krankheitsspezifische Lebensqualität							
Schmerz	Vitalität	Gesamt-score	Beeinträchtigung durch sexuelle Störungen	Beeinträchtigung d. Harntraktstörungen (obstr./irritativ)	Beeinträchtigung durch Harninkontinenz	Beeinträchtigung durch Enddarmstörungen	Angst vor Rückfall
--	--	--	BT>>RP	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--
(BT < RP) (BT < PST)	(BT < RP) (BT < PST)	--	BT >> RP (BT < PST)	(BT < RP) (BT < PST)	--	(BT < RP) (BT < PST)	(BT < RP) BT >> PST
--	--	BT < RP BT << PST	--	--	--	--	--
--	--	--	BT >> RP	--	BT >> RP	--	--
BT << RP	BT < RP	--	BT > RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	--
BT >> RP	--	--	BT > RP	BT < RP	BT < RP	BT < RP	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	BT << RP	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	BT < RP BT < PST	BT << RP BT << PRT	BT < RP	BT << RP BT << PST	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	BT >> RP	BT << RP <sup>f</sup>	BT >> RP	BT < RP	--

*e* Angaben zu Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen fehlen  
*f* Nach einer Beobachtungszeit von 3 Monaten, nach 12 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden

Tabelle 29: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen

Studie	Zeitpunkt der Befragung	Organfunktion/Symptome				
		Sexualfunktion	Harntrakt-symptome	Inkontinenz-symptome	Enddarm-funktion	Körperliche Funktion
<b>Im Vorbericht eingeschlossene Studien</b>						
Borchers 2004	12 Monate	--	--	--	--	BT <> RP <sup>a,b</sup>
Bradley 2004	24 Monate	BT > RP <sup>c</sup>	BT < RP <sup>d</sup>	BT >> RP	BT <> RP	BT <> RP <sup>d</sup>
Davis 2001	22–30 Monate (BT 22, RP 38, PST 30 Monate)	BT >> RP (BT <> PST)	-- <sup>e</sup>	BT >> RP (BT <> PST)	(BT <> RP) BT >> PST	(BT <> RP) BT >> PST
<b>Im Vorbericht ausgeschlossene potenziell relevante Studien</b>						
Downs 2003	0–12 Mon	BT > RP	BT <> RP	--	BT <> RP	BT << RP
	12–24 Mon	BT > RP	BT <> RP	--	BT <> RP	BT <> RP
Eton 2001	46 Tage	BT >> RP	BT >> RP BT << PST	--	BT <> RP BT <> PST	BT >> RP BT >> PST
Litwin 2004	13–14 Mon	--	--	--	BT << RP	--
Livartowski 2003	6 Mon	BT > RP <sup>f</sup>	BT < RP <sup>f</sup>	BT > RP <sup>f</sup>	BT <> RP BT > PST <sup>f</sup>	--
	24 Mon <sup>h</sup>	--	--	--	--	--
Miller 2005	2,6 Jahre	--	--	-- <sup>g</sup>	--	--
Reis 2004	12–24 Mon	BT > RP <sup>f</sup>	--	BT > RP <sup>f</sup>	--	--
Soderdahl 2005	12 Mon	BT >> RP	BT >> RP	BT << RP	BT << RP	BT <> RP
-- Keine Angaben in der Publikation						
<i>() p-Werte wurden in der Originalpublikation nur qualitativ berichtet, sodass hier kein Trend ablesbar war</i>						
<i>a Abkürzungen: BT = Brachytherapie, RP = Radikale Prostatektomie, PST = Perkutane Strahlentherapie</i>						
<i>b Vergleichssymbole: „&lt;&lt;“ schlechter als, „&gt;&gt;“ besser als, „&lt;&gt;“ weder besser noch schlechter, „&lt;“ im Trend schlechter, „&gt;“ im Trend besser. Die Rangfolge ergibt sich aus den p-Werten der Effektschätzer</i>						
<i>c Es werden auch 12 u. 36 Monatsdaten angegeben, von denen bei 12 Monaten der Unterschied signifikant berichtet wird</i>						
<i>d Signifikanz wurde aus den Angaben in der Publikation selbst berechnet</i>						
<i>e Es wurden nur nicht adjustierte Werte für AUA-SS berichtet</i>						
<i>f Genaue Angaben zu den p-Werten fehlen zum Teil in der Publikation</i>						
<i>g Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu Ungunsten der Brachytherapie, Angaben zu Signifikanz fehlen</i>						
<i>h Im vorliegenden Manuskript werden weder p-Werte noch Konfidenzintervalle für die Gruppenunterschiede berichtet</i>						

## ANHANG J – PROTOKOLL DER WISSENSCHAFTLICHEN ERÖRTERUNG

### Termin

08.11.2006

### Ort

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

### Tagesordnung der Erörterung

- TOP 1: Bedeutung der Nichtsignifikanz für die Unterlegenheit, Überlegenheit, Gleichwertigkeit
- TOP 2: Evidenz aus Fallserien
- TOP 3: Surrogatparameter PSA
- TOP 4: Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts
- TOP 5: Studienbewertung
- TOP 6: Verschiedenes

### Teilnehmerliste

Prof. Dr. Peter Albers	Medizinische Hochschule Hannover, Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
PD Dr. Thomas Block	Urologie Sozialstiftung Bamberg
Dr. Holger Borchers	Urologie Universitätsklinikum Aachen
Rebecca Deppisch	Universität Duisburg-Essen
Prof. Dr. Michael J. Eble	Strahlentherapie Universitätsklinikum Aachen
Dr. Anne Sabine Ernst	IQWiG
Dr. Robert Großelfinger	IQWiG
Dr. Ulrich Grouven	IQWiG
PD Dr. Alexander Haese	Urologische Klinik Hamburg-Eppendorf
Dr. Thomas Henkel	DGU
Dirk Horenkamp	KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dr. Petra Schnell-Inderst	Universität Duisburg-Essen
Dr. Frank Kahmann	Urologe
Dr. Thomas Kaiser	IQWiG
Dr. Jens Küster	Urologe, nephrologisches Zentrum Niedersachsen
Dr. Stefan Machtens	Urologe, DKG
Dr. Uwe Maurer	Strahlentherapeut
Dr. Günther Mondry	Firma Eckert & Ziegler, Bebig
PD Dr. Matthias Perleth	AOK-Bundesverband

Dr. Michael Pinkawa	Strahlentherapie Universitätsklinikum Aachen
Dr. Stefan Lange	IQWiG
Dr. Paul Rheinberger	KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dr. Barbara Scharl	Firma Oncura GmbH
Dr. Fueloep Scheibler	IQWiG
Dr. Schorn	DKG, Methodenausschuss des GBA
Dr. C. Simon	DKG, Deutsche Krankenhausgesellschaft
Heinrich von Sturmfeder-Brandt	Betroffener
Prof. Dr. Jürgen Wasem	Universität Duisburg-Essen
Prof. Dr. Norman Willich	Präsident der DEGRO
Olaf Winkler	BvMed, Referat Gesundheitssystem
Dr. Barbara Zimmer	MDK
Dr. J.S. Zimmermann	IAP, Interdisziplinärer Arbeitskreis Prostataseedimplantation

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
11:05	Eröffnung
Kaiser	Begrüßung Erläuterung der Tagesordnung und der Vorgehensweise Information zur Tonbandaufnahme Erläuterung, dass die Methoden des IQWiG nicht zur Diskussion stünden. Verweis auf die aktuelle Überarbeitung des Methodenpapiers Version 2.0 und die Möglichkeit zur Stellungnahme bis Ende Oktober 2006 Vorstellung der Agenda Frage nach weiteren zu besprechenden Gesichtspunkten unter „Verschiedenes“ – es erfolgt keine Meldung.
Rheinberger	Er vermisse die Stellungnahme der KBV in der Tischvorlage.
Kaiser	Stellungnahme der KBV sei nicht fristgerecht eingetroffen und konnte daher nicht in der Tischvorlage aufgeführt werden.
Albers	Frage nach Teilnehmerliste
Kaiser	Hinweis auf nachfolgende Vorstellungsrunde
	Vorstellungsrunde

Redner	Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung
<b>TOP 1: Unterlegenheit, Überlegenheit, Gleichwertigkeit</b>	
Lange	Erläuterung der Problematik und Hinweis auf die in den Stellungnahmen angesprochene Tabelle zum PSA-rezidivfreien Überleben, die von einigen Stellungnehmenden im Sinne einer Gleichwertigkeit der Verfahren interpretiert wurde. Hinweis auf mehrere Unsicherheiten, die mit diesem Ergebnis behaftet seien, zu denen aber unter diesem Tagesordnungspunkt Folgendes anzumerken sei: Für Gleichwertigkeit müssten verschiedene Bedingungen erfüllt sein, allein die Nichtsignifikanz der Unterschiede reiche nicht aus. Hierfür müsse ein Äquivalenzbereich eines vertretbaren Unterschiedes angegeben werden, der jedoch für dieses Zielkriterium in der diesem Bericht zu Grunde liegenden Literatur fehle.
Kahmann	Andere Interventionen seien auch nicht validiert. Forderung nach gleichen Kriterien für alle Verfahren.
Lange	Bestätigt. Um zu zeigen, dass die BT gleichwertig mit den anderen Therapieverfahren ist, muss vorausgesetzt sein, dass die Vergleichsverfahren wirksam sind ...
Kahmann	... seien sie aber nicht ...
Lange	... dann gäbe es ein Riesenproblem, weil es dann nicht genüge, die Vergleichbarkeit zu etwas zu zeigen, was selbst nicht wirksam ist. Dann kann nur der Schluss gezogen werden, dass zwei Dinge vergleichbar wirksam oder vergleichbar unwirksam sind.
Kahmann	Problematisch sei die unterschiedliche Akzeptanz der Verfahren. Weil die anderen Verfahren etabliert seien, müssten diese nicht zeigen, dass sie wirksam sind.
Kaiser	Dies sei eine Frage, bei wem die Beweislast liege.
Schorn	Argumente von Lange würden v. a. für prospektive Studien zutreffen. Auf dem Niveau von Fallserien würden diese Argumente nicht gelten. Die Konsequenz könne nicht „keine Therapie“ sein, da die RP im Vergleich zum WW besser abschneide.  Hinweis auf vorhandenen Bias in den Studien durch unterschiedliche Diagnostik (RP: Pathologie des Operationspräparats = sicher. Bei den anderen Verfahren: Diagnosesicherung auf Grund bildgebender Verfahren = Problem falsch positiver Befunde).  Neuere Studien würden Partin-Tabellen zur Diagnoseunterstützung einsetzen, die valider wären. Diese würden im Bericht nicht diskutiert werden.

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Lange	Dankt für den Hinweis, der das Problem der Einschätzbarkeit des Stellenwerts der BT noch verschärfen würde. Bezüglich der Frage nach Vergleichsbehandlung weise der Bericht auf die Möglichkeit des WW hin, wofür es gar keine Daten gäbe.
Zimmermann	Hinweis auf neue Studie mit 60.000 Männern aus USA [Jonathan Tward in Cancer 2006] – Zwischenauswertung sei am 13.10. publiziert worden. In dieser wären BT und RP gleichwertig und wiesen beide Vorteile gegenüber WW auf.
Lange	Dankt, Studie wird zur Kenntnis genommen.
Kahmann	Hinweis, dass die BT nicht als Alternative zum WW gesehen werde, sondern als klare Konkurrenz zur Radikaloperation.
Lange	Verweis auf Schorn
Kahmann	Weist auf verbleibende Unsicherheiten beim Staging hin, was die Vergleichbarkeit der Verfahren schwächt. Die Klassifizierung der RP erfolge nach der Therapie auf Grund der Pathologie, während die anderen Verfahren auf der Basis von klinischer Einschätzung klassifiziert würden.
Schorn	Bestätigt und ergänzt: In der Gruppe der Strahlentherapie seien wahrscheinlich Patienten mit einem erhöhten Risiko enthalten.
Haese	Bestätigt Problematik der unterschiedlichen Diagnostik. Dies sei aber für die Therapieentscheidung irrelevant, da diese getroffen werden müsse, wenn noch keine Diagnosesicherung vorliege, sodass der eben angesprochene Punkt so nicht zuträfe. Die Diagnostik sei zwar in der retrospektivischen Festlegung besser, aber die Diagnose vor der Therapieentscheidung sei vergleichbar. Die Aussage, BT-Patienten hätten eher ein höheres Risiko, stehe im Widerspruch zu den Leitlinien, die gerade das niedrige Risiko als Indikation empfehlen.
Kahmann	In Studien gelte aber üblicherweise der pathologische Befund als Grundlage für die Einteilung.
Haese	Bestätigt insofern, dass der Vergleich klinischer Befunde bei der Strahlenbehandlung versus pathologischen Befund bei OP falsch wäre.
Kaiser	Anmerkend: Es gehe bei der Evaluation des Verfahrens darum, in einer bestimmten klinischen Situation eine Therapieentscheidung zu treffen. Dies geschehe auf der Basis welcher Diagnose auch immer: Würde das Problem, das Herr Schorn beschrieben hat, nicht dazu führen, dass eine prospektive

Redner	Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung
	Studie durchgeführt werden müsste, um diese Frage zu klären, da ja offensichtlich dies in retrospektiven Studien ein so großes Problem sei?
Schorn	Bestätigt. Das Problem sei, dass eine große Studie wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen worden sei. Eine Entscheidung müsse somit auf Basis der Daten getroffen werden, die uns aktuell vorliegen: Dem schwedischen HTA lägen (retrospektive) Studien aus den USA mit 10.000–20.000 Patienten und 13 Jahren Follow-up zu Grunde. Daraus müsse man doch einen definitiven Schluss ziehen können, welche Therapie bezahlt werden sollte.
Kaiser	Merkt an, dass wir nicht nur dazu da seien, den Stand der Dinge zu beschreiben, sondern auch zu erarbeiten, was man zur Beurteilung eines solchen Verfahrens benötigt.
Maurer	Wir wissen eigentlich nicht, ob die BT, die wir verwenden, so gut ist, wie wir glauben: Ein niedriger PSA-Wert könne mit einem hohen Gleason-Score einhergehen. Auch wenn die Ergebnisse von Low-Risk-Patienten mit denen der RP verglichen würden, müsste mit 20 Prozent schlechteren Ergebnissen für die BT gerechnet werden, womit die Effektivität der BT im Endeffekt höher zu bewerten wäre als bei der RP.
Lange	Dankt für Hinweis von Herrn Schorn, dass retrospektive Studien ungeeignet seien.
Schorn	Korrigiert: Das habe er nicht gesagt. Ergänzt: Er habe lediglich gemeint, dass die Datenlage nicht optimal sei ...
Lange	Das sei das Problem der retrospektiven Betrachtungen, dass man auf Grund der unterschiedlichen postinterventionellen Situation unterschiedliche Informationen über den Tumor bekomme, was die Interpretation der retrospektiven Studien so schwierig mache.
Lange	Die Argumentation sei nicht überzeugend. Wenn befürchtet werden muss, dass in den retrospektiven Studien eine Verzerrung in die eine oder andere Richtung vorhanden sei, dann wäre die Erhöhung der Fallzahl nicht hilfreich, sondern würde im Gegenteil eine Sicherheit vorgaukeln, die in Wirklichkeit nicht vorläge, weil hohe Fallzahlen nur einen zufälligen Fehler, nicht aber einen systematischen Fehler reduzieren können. Die Unsicherheit würde sich weiter verschärfen, wenn die Daten aus unkontrollierten Serien stammten.
Zimmermann	Wenn man sich in die Lage eines aktuell diagnostizierten Patienten hineinversetze, der vor der Therapieentscheidung steht, seien die Kattan-Nomogramme zur Abschätzung der Lebenserwartung und der Nebenwirkungen unterschiedlicher Therapien sehr hilfreich. Nach diesen Nomogrammen wären bei niedri-

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
	gem Risiko alle Behandlungsalternativen etwa gleichwertig. Bei mittleren Risiken wären die Seeds im Vorteil.
Kaiser	Fragt, auf welchen Studien/Daten diese Nomogramme basieren.
Zimmermann	In einzelnen Publikationen veröffentlichte Daten aus einarmigen Studien.
Kaiser	Tool basiere also nicht auf vergleichenden Studien. Fragt, ob die Studien bei der Stellungnahme eingereicht wurden.
Zimmermann	Die Daten für die Brachytherapie seien nicht eingereicht worden. Einzelne Studien seien eingereicht worden.
Wasem	Frage: Welche Daten sind gemeint?
Zimmermann	Retrospektive Daten aus einzelnen Studien.
Wasem	Dies seien einarmige, nicht kontrollierte Studien.
Kahmann	Die Datenlage ließe so, wie sie vorliege, keine Nutzenbewertung zu. Diese müsse ausgesetzt werden. Man müsste eine prospektive, aber nicht randomisierte Studie durchführen (da SPIRIT gescheitert sei, zeige dies die Unmöglichkeit für RCTs), müsse dann aber die Bewertung 10-15 Jahre zurückstellen.
Kaiser	Verweis auf den Auftrag, der sich auf die Zusammenfassung aktuell publizierter Daten bezieht. Das Fazit könne auch sein, dass auf Grund der vorhandenen Datenlage eine Beurteilung nicht möglich sei.
Haese	Hält Nomogramme für diese Entscheidung für oder gegen das Verfahren an sich i. U. zu der individuellen Entscheidung am Patienten nicht für sinnvoll.
Schorn	Die Strahlentherapien seien nicht vergleichbar: Es fehle im Vorbericht die Diskussion der unterschiedlichen Dosen für PST versus BT und eine Diskussion der unterschiedlichen Verfahren der PST (3-D-konformal etc.). NW hingen jedoch von Dosis ab.
Lange	Der Bericht könne nur das darstellen, was in den Publikationen berichtet würde. Der Einwand zu den unterschiedlichen Modifikationen wäre berechtigt. Dieser gelte aber auch für die RP. Der Mangel liege aber in den Studien, nicht in der Zusammenfassung. In der Planung zukünftiger Studien sollte man diesen Aspekt berücksichtigen.
Schorn	Hinweis auf die Tabellen des Berichts. Dort fehle der Hinweis, für welche Dosen die Ergebnisse des Berichtes gelten.
Machtens	Die unterschiedliche Evidenzlage der verschiedenen Verfahren sei nicht ausreichend und nicht kritisch genug gewürdigt worden. Die Bill-Axelsson-

Redner	Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung
	<p>Studie reiche nicht aus, die RP als Goldstandard zu definieren, und sei für die heutigen Patienten nicht repräsentativ. Diese Patienten würden heute nicht mit BT behandelt. Würde man die Evidenzlage für die Behandlung des frühen lokalen Prostatakarzinoms prüfen, würde klar werden, dass diese für die Vergleichsbehandlungen in keinster Weise besser sei als das, was für die BT vorliege.</p> <p>Die Forderung nach prospektiven Studien sei unrealistisch. Patienten seien sehr gut informiert und nicht bereit, sich randomisieren zu lassen, d. h. Evidenzniveau 1 sei unrealistisch und müsse deshalb verlassen werden.</p> <p>BÄK/KBV-HTA würde die Evidenzlage viel subtiler auch auf niederem Evidenzniveau untersuchen und folglich auch zu einem ganz anderen Schluss kommen: BT dürfe den Patienten nicht vorenthalten werden. Dies müsse im Bericht diskutiert und ergänzt werden.</p>
Lange	<p>Auch BÄK lege RP als Goldstandard fest. Zitat BÄK-HTA: „Evidenzbasiert gebührt der RP der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen.“</p> <p>Zur Bill-Axelson-Studie: Im Bericht werde darauf hingewiesen, dass dies die einzige Studie sei, die die Wirksamkeit einer Therapie gegenüber WW gezeigt habe. Richtig sei, dass es sich dort tatsächlich um andere Patienten handele als die, die heute in den Leitlinien zur BT beschrieben seien. In der Konsequenz hieße dies, dass wir zu den heutigen Patienten gar nichts wissen und dass man die Frage nach dem WW als Alternative für diese Niedrig-Risikogruppe stellen müsse, was auch aus internationalen Publikationen zu den großen Screeningstudien zu entnehmen sei. Dann aber bräuchte man Vergleichsstudien BT mit WW, von denen wir noch geringere Effekte erwarten dürften als in der Bill-Axelson-Studie, und somit müssten die Grenzen für die Gleichwertigkeit noch viel enger gesetzt werden, um von Gleichwertigkeit zur RP sprechen zu können.</p>
Machtens	<p>Diese Forderung müsse aber dann für alle Therapiealternativen gelten. Zitat aus BÄK/KBV-HTA: „Für den Fall, dass eine RP als mögliche Behandlung nicht in Frage kommt, muss eine Entscheidung über die Anwendung alternativer Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der derzeit vorliegenden, qualitativ besten Evidenz getroffen werden. Bei dieser Konstellation erschiene es evidenzbasiert nicht vertretbar, die PBT angesichts der Vergleichbarkeit von Evaluationsstand und Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation zu Gunsten der EBRT als aktive Therapieoption auszuschließen.“</p>
Willich	<p>Bittet um Begriffsklärung: Das Thema des Berichts sei die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der BT. Es müsse geklärt</p>

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
	<p>werden, worüber wir redeten. Weist auf seine Stellungnahme zum Vorbericht bezüglich der S. 82 hin: „... der Wirksamkeitsnachweis für die PST fehle ...“  An vielen anderen Stellen würde von „Wirksamkeitsvergleich“ gesprochen, was etwas ganz anderes sei. Dies müsse definiert werden.</p> <p>Die perkutane Strahlentherapie wird auf Grundlage einer einzigen Referenz (Nielssen) abqualifiziert. Dies sei unnötig und nicht Thema des Berichtes.</p>
Kaiser	Bittet um Erläuterung, sein Argument wäre schwierig nachzuvollziehen.
Willich	Zitat Nielssen: “There is substantial documentation from large single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category (PSA<10, GS ≤6, ≤T2b) showing that the outcome of external beam radiotherapy and Brachytherapy is similar to those of surgery.”
Kaiser	Vorschlag: Projektgruppe überprüft diesen Satz.
Willich	Anmerkung: Dieser Satz sollte herausgenommen werden.
Henkel	Verweis auf Fazit S. 84. Empfehlung der Durchführung von Studien ... Was wird hier unter „konventioneller Behandlung“ verstanden? Konventionell klinge wertend.
Lange	Sei lediglich der stilistischen Güte des Textes geschuldet. Wäre mit keinerlei Wertung verbunden. Als derzeit den Patienten angebotene Behandlungsoptionen gelten in der Literatur die RP, PST und in gewissem Umfang auch WW.
Wasem	Bestätigt. Mit der Formulierung seien keinerlei strategische Absichten verbunden.
Henkel	Forderung nach gleich kritischer Haltung auch den anderen Methoden gegenüber.
Wasem	<p>Anmerkung zum Vergleich der Berichte von BÄK/KBV und IQWiG. Die Evidenz sei gleich, nur die Interpretation der Ergebnisse, die Schlussfolgerungen seien teilweise unterschiedlich.</p> <p>Man sei im Vorbericht weit unter Level 1 bis auf Evidenzstufe 3 hinuntergegangen, weil keine hochwertigeren Studien vorhanden wären, und wäre dennoch zu keinem wesentlich anderen Ergebnis gekommen als der HTA der BÄK. Damit hängt das Ergebnis nicht vom Evidenzlevel ab. Auch BÄK würde konstatieren, dass die Evidenz minimal sei. Die Punkte im BÄK-Fazit, die vom IQWiG-Bericht abwichen, seien nicht evidenzgedeckt.</p>
<b>TOP 2: Evidenz aus Fallserien</b>	
Schorn	Man hätte den Bericht auf die Evidenzstufe 3 beschränkt.

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Wasem	Korrigiert: Man hätte den Bericht nicht beschränkt, sondern auf die Evidenzstufe 3 „erweitert“.
Schorn	<p>Bezweifelt Qualitätsunterschied zwischen Stufe 3 und Fallserien. Nielsen (SBU) hätte wegen der schlechten Evidenzlage auch Fallserien einbezogen mit einem Follow-up bis zu 15 Jahren. In einarmigen Studien gäbe es Hinweise zu hartem Endpunkt.</p> <p>Die Studie von Ramos 1999 hätte eine Matched-pair-Analyse durchgeführt, also der Versuch einer Randomisierung hätte bestanden. Diese Studie sei aus dem Bericht ausgeschlossen worden.</p>
Wasem	Man werde diesem Punkt nachgehen.
Kahmann	PSA-Wert sei ein schwacher Endpunkt. Hinweis auf aktuell veröffentlichte Studie aus den USA. Hier wären RP und BT dem WW überlegen bezüglich Mortalität.
Kaiser	Die Studie sei nach Versendung des Vorberichts publiziert worden und werde bei der Erarbeitung des Endberichts gegebenenfalls berücksichtigt werden.
Kahmann	Frage an Wasem: Warum erzielen viele HTAs ein anderes Ergebnis?
Wasem	HTAs dienen dem Zweck, die Primärliteratur zu identifizieren. Unterschiedliche Methoden könnten zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Bezüglich der Evidenz würden sich die HTAs bei diesem Thema jedoch nicht unterscheiden. Lediglich das Fazit sei teilweise unterschiedlich. Häufig seien die abweichenden Schlussfolgerungen nicht durch die Evidenz gedeckt.
Lange	<p>Zitiert australischen HTA-Bericht (MSAC 2005): „...the strength of the evidence is limited by the variation and characteristics of the primary studies...“ und „...prospective studies are required to draw more definite conclusions about the relative effect of treatment...“. NICE-HTA-Bericht (Hummel 2003): „...the following areas are recommended for further research: RCTs with sufficient follow up to measure benefits in terms of overall survival to include quality of life measurements“ und BÄK-Bericht sei im Ergebnis ähnlich.</p> <p>Durch die zusätzliche Betrachtung von Fallserien ließen sich nicht andere Schlussfolgerungen ziehen. Hinweis auf Sensitivitätsanalyse von Frau Depisch, die bei Berücksichtigung von ausgeschlossenen Studien keine wesentlichen Unterschiede geliefert habe.</p> <p>Wenn die BT in England erstattet werde, so sei dies das Ergebnis einer politischen Entscheidung.</p>

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Kaiser	Erläutert Unterschiede zwischen IQWiG und NICE. In Deutschland würde der G-BA die Entscheidung über die Erstattung treffen. NICE gebe selbst eine Empfehlung über die Kostenerstattung.
Kahmann	Bestätigt und merkt an, dass der NICE-HTA die BT als etabliert ansehe.
Lange	Zitiert aus HTA des NICE: „validity and generalizability of studies...“ sei unklar. Der NICE-HTA komme letztlich zu dem gleichen Schluss, dass nämlich weitere Evidenz erforderlich sei.
Schorn	NICE-HTA komme zu dem Ergebnis „some evidence...“, weil Fallserien berücksichtigt würden. SBU-Bericht umfasse mehrere 1000 Studien, der IQWiG-Bericht lediglich 11.
Schorn	Wiederholt Forderung nach einarmigen Fallserien mit längerem Follow-up.
Kaiser	Nimmt das Thema aus den Stellungnahmen auf: Abbruch der SPIRIT-Studie.
Perleth	Berichtet über E-Mail-Korrespondenz mit J. Crook, der verantwortlichen Leiterin der SPIRIT-Studie. Die Studie sei in Kanada und den USA parallel durchgeführt und von der ACS (American College of Surgeons) finanziert worden. Die Teilstudie in Toronto hätte nach anfänglichen Schwierigkeiten erfolgreich rekrutiert, während es in den USA große Probleme gegeben hätte. Daher wäre – lt. Auskunft der Studienleiterin – die Finanzierung aus den USA weggefallen und die Studie hätte abgebrochen werden müssen. Eine andere Studie sei in England geplant. Sie sei jedoch bisher in Studienregistern nicht gelistet. Fazit: Eine Randomisierung wäre prinzipiell möglich.
Kahmann	Herr Perleth gehe an der Realität vorbei. In der Praxis sei eine Randomisierung unmöglich. Patienten kommen zu 80 Prozent mit einer vorgefertigten Meinung zum Arzt und wollen eine bestimmte Therapie.
Zimmermann	Verweis auf Schweizer nationales Programm mit Dokumentation der Patienten seit 2003 mit zentraler Datenbank und prospektiv.
Kahmann	Diese Studie sei jedoch statistisch schlecht, weil die Operation nur in einem einzigen Zentrum stattfände.
Machtens	Antwort auf Perleth: Frage nach „Evidenz“ dieser E-Mail Dornley (geplante Studie in England) hielte eine Randomisierung für illusorisch, es gäbe aber die Möglichkeit zu prospektiv nicht randomisierten Studien
Rheinberger	Konstatiert, dass dieser Punkt nicht Gegenstand der Erörterung sei und die

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
	Diskussion nichts bringe und abgebrochen werden solle.
Albers	Vergleicht die Validität der E-Mail aus Toronto mit der Publikation, in der die Rekrutierungsprobleme beschrieben werden. Es wäre nicht angebracht, die Studienleiterin anzuschreiben, wenn die Ergebnisse publiziert seien (Verweis auf Wallace 2006). Nach dieser Publikation hätten lediglich zwei Prozent einer Randomisierung zugestimmt. In GB würde mit großem Aufwand eine Vergleichsstudie konzipiert.
Perleth	Erwidert, dass die E-Mail vom September 2005 stamme, also vor der Veröffentlichung von Wallace 2006, gerichtet an den Principal Investigator. Er wolle jedoch nicht behaupten, dass es leicht sei, lediglich, dass es nicht unmöglich sei, zu randomisieren. Regt an, dass für den Abschlussbericht auch Studienregister durchsucht werden.
Wasem	Ergänzt, man hätte für den Bericht keine randomisierten Studien gefordert, man wäre schließlich auf Evidenzstufe 3 hinuntergegangen.
<b>TOP 3: Surrogatparameter PSA</b>	
Kahmann	Anfrage, ob dieses Thema im Rahmen der Anhörung diskutiert werden müsse.
Kaiser	Es gehe um den Stellenwert des PSA im Bericht und darum, wie dies in den Stellungnahmen angesprochen worden war. Es sollte daher in der Anhörung diskutiert werden.
Lange	Erläuterung der Problemlage: Die vergleichenden Studien hätten nur Information zum PSA-Outcome geliefert. Darauf basiere die Evidenz für die häufig anzutreffende Aussage der Gleichwertigkeit. Neben der Unsicherheit bzgl. der Frage, was Gleichwertigkeit bedeute, käme die Unsicherheit über die Evidenz der Vergleichstherapien hinzu. Darüber hinaus käme zum Dritten noch die Unsicherheit bzgl. des Stellenwerts dieses Parameters. Es wäre eher zweifelhaft, ob diese Zielgröße überhaupt patientenrelevant sei.
Kahmann	Bestätigt Problem, verweist auf Wertigkeit des PSA als Interimsparameter, um nicht 15 bis 20 Jahre auf Ergebnisse warten zu müssen. Der Parameter wäre nicht günstig, aber etwas Schnelleres stünde nicht zur Verfügung.
Kaiser	Die Schnelligkeit der Ergebnisse kann nicht das Entscheidungskriterium für diesen Parameter sein. Entscheidend sei die Validität in dem Sinne, dass eine Veränderung des PSA auch zwingend eine Änderung z. B. der Mortalität anzeigte.
Wasem	Hinweis auf biometrische Diskussion. Für das PSA seien die biometrischen Anforderungen nicht erfüllt.

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Kahmann	Fragt Wasem, was er für einen geeigneten Endpunkt für eine künftige Studie halten würde.
Wasem	Stimmt zu, dass diese Frage schwierig sei, ist aber überzeugt, dass es das PSA nicht sein kann.
Zimmermann	Alle klinisch Tätigen würden sich an diesem Parameter orientieren, da er ein Parameter für die Menge des aktiven Tumorgeschehens sei, was wiederum aus Erfahrung auf das Risiko der Metastasierung hinweisen würde. Kein Kliniker würde sagen, das PSA wäre „außen vor“. Bittet um Verständnis der klinischen Situation.
Kaiser	Verweist auf das Beispiel Herzrhythmusstörungen nach Myokardinfarkt vor 20 Jahren (Behandlung mit Antiarrhythmika) und daraus resultierende Fehler.
Zimmermann	Es gäbe keine Patienten mit einem PSA von null, die eine Metastasierung bekommen würden, dies käme nur bei Patienten mit steigendem PSA vor.
Lange	Vorschläge für Alternativendpunkte: Metastasen und klinische, den Patienten betreffende Ereignisse Gegenfrage: Wenn man 20 Jahre braucht, um einen Unterschied zu messen, könnte es sein, dass die Intervention überhaupt nicht notwendig ist? LQ sollte in prospektiven Studien mit großen Effekten deutlich messbar sein. Als adäquate Vergleichstherapien kämen dann moderne Verfahren in Frage und gegebenenfalls der Vergleich der Lebensqualität zum WW.
Kaiser	Lenkt Thema zurück auf PSA.
Maurer	Alternative zum PSA wäre alle drei Monate PET, was jedoch sehr kostspielig wäre. PSA sei billiger, auch wenn die absolute Aussagefähigkeit zugegebenermaßen fragwürdig sei.
Haese	Die Wertigkeit des PSA sei für verschiedene Therapiealternativen unterschiedlich. Bei der RP sei die Interpretation des Therapieerfolgs anhand des PSA leichter. Auch bei den strahlentherapeutischen Verfahren sei der Wert interpretierbar. Fraglich sei daher nicht die Wertigkeit des PSA an sich, sondern lediglich seine Interpretation.
Wasem	Fragt, wie der PSA-Wert in vergleichenden Studien interpretiert werden könne.
Haese	Bestätigt Problem. PSA-Wert an sich als dichotome Entscheidung über Rezidiv ja/nein sei nichts, was den Patienten per se krank mache. Dennoch könne ein Anstieg des PSA die weitere Überlebenschancen andeuten.

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Wasem	Frägt nach Evidenzgrad von „andeuten“.
Haese	Bestätigt schwachen Evidenzgrad.
Schorn	Weist darauf hin, dass die Studien im Bericht sich auf den PSA-Wert beziehen, der als nicht valide gelte, und folglich gäbe es im Bericht damit keinen validen Endpunkt. Warum nehme man aus diesem Grund nicht ergänzend einarmige Kohortenstudien hinzu, die den Endpunkt Mortalität enthielten? Zweite Frage an Experten bzgl. PSA-Anstieg in einer künftigen Studie: Was ist die Konsequenz für Patienten, wenn das Zielkriterium der Studie Mortalität sei, im Verlauf aber der PSA-Wert konstant ansteige? Würde der Patient aus ethischen Gründen dann nicht eine Second-Line-Therapie bekommen?
Wasem	Antwort auf 1. Frage (Schorn): Unter Evidenzstufe 3 zu gehen sei nicht begründbar.
Schorn	Nachfrage an Wasem, ob er auch dann dazu stehen würde, wenn es sonst in den zu Grunde liegenden Studien keinen patientenrelevanten Endpunkt gäbe.
Kaiser	Erläuterung zu Herrn Schorns zweiter Frage: Wenn grundsätzlich die Überlegung besteht, dass aus bestimmter Evidenz keine ausreichende Information für eine Entscheidung herangezogen werden kann, dann ändert das Fehlen anderer Dinge diese Aussage nicht.
Maurer	Problem der drei unterschiedlichen Interpretationen des PSA-Anstieges, je nach vorangegangener Intervention: RP-PSA-Anstieg = Tumoraktivität. Die Interpretation des PSA-Anstieges nach BT sei schwierig, weil die Strahlung noch bis zu ein Jahr wirke. Bei der PST sei es aus dem Grund schwierig, weil innerhalb der ersten drei bis vier Monate bestrahlt wird.
Kaiser	Konstatiert, dass dieser Endpunkt möglicherweise das Risiko innerhalb bestimmter Patientenkollektive beschreiben mag, ohne dass er geeignet sei, bei einem Vergleich zwischen den Therapieverfahren zwingend den Vorteil des einen gegenüber dem anderen aufzuzeigen.
Maurer	Die Evidenz steige mit dem Zeitraum nach der Therapie (z. B. ab 5 Jahren), weil dann die störenden Stoffwechselprozesse abgelaufen seien.
Haese	Es gehe um Langzeit-Heilungsraten, bei denen die Bewertung von Rezidiven in der frühen unsicheren Phase nach einer Strahlentherapie ohnehin nicht vorgenommen werden sollte. Außerdem gebe es einen Streit darüber, ab wann ein PSA-Anstieg als Rezidiv gelte. Wenn aber der PSA-Wert langfristig steige, dann würde er letzten Endes Ausdruck des PSA-Rezidivs sein, was unter Umständen einem klinischen Rezidiv vorausgehen kann...

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Kaiser	... kann, aber nicht muss ...
Haese	... bestätigt. Aber es gehe bei der Diskussion um das PSA nicht um die Frage, ob der Patient länger lebe, sondern ob ein PSA-Anstieg als Ausdruck eines Rezidivs gewertet werden kann oder muss.
Kaiser	Widerspricht: Bei dem Bericht gehe es darum, ob die Effekte bezogen auf patientenrelevante Endpunkte etwas Positives bewirken und ob dies durch das Surrogat PSA mit großer Sicherheit angezeigt wird.
Haese	Unterscheidet: Das PSA könne das Rezidiv valide anzeigen, ob das dann dazu führe, dass der Patient mit Rezidiv länger oder kürzer lebe, sei eine andere Frage, die bei jedem Marker in gleicher Weise gegeben sei.
Henkel	Frage nach der Alternative zum PSA-Wert
Wasem	Es müsse etwas anderes geben mit einem Link zu einem patientenrelevanten Outcome.
Kaiser	Verweist auf Langes Vorschläge, z. B. LQ-Untersuchungen.
Henkel	Dies sei im Fazit des IQWiG-Berichts bereits akzeptiert.
Lange	Widerspricht der Akzeptanz, es gäbe lediglich einen Hinweis, aber das sei „wenigstens etwas“.
<b>TOP 4: Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts</b>	
Wasem	Erläutert die Kritikpunkte in den Stellungnahmen: Transparenz und Konsistenz. Eine Inkonsistenz betreffe die eine Studie, die trotz 67 Prozent Verlustrate berücksichtigt wurde (festgelegt seien 70 Prozent Mindestrücklauf gewesen), weil diese Studie im Übrigen von hoher methodischer Qualität gewesen sei.
Kaiser	Frägt, ob es noch andere Studien gegeben hätte, die trotz vergleichbarer Rückläufe ausgeschlossen worden wären, sodass sich daraus eine Verzerrung ergeben könnte.
Wasem	Berichtet, dass eine andere Studie mit 63 Prozent Rücklauf ausgeschlossen worden war. Nimmt Anmerkungen Kaisers auf. Gründe sollen besser dokumentiert werden.
Albers	Konstatiert, dass dies der Hauptkritikpunkt seiner Stellungnahme sei, nämlich, dass Ein- und Ausschlusskriterien nicht konsistent durchgehalten würden: Am Ende seien zwei Studien bzgl. der LQ eingeschlossen worden, von denen die eine die Kombination BT mit PST untersucht hatte, was ursprünglich ein

Redner	Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung
	Ausschlusskriterium gewesen sei. Damit würde der Studienpool willkürlich auf Studien mit geringeren Fallzahlen beschränkt, was definitiv ein Fehler sei. Eine Studie mit 2.000 Patienten und 60 Prozent Rücklauf auszuschließen bedeutete, auf 600 gut kontrollierte Patienten zu verzichten. Die absolute Anzahl an Patienten, die übrig geblieben wären, sei viel wichtiger als der relative Anteil. Bittet um Überprüfung des Berichts, da LQ-Ergebnisse auf relativ wenigen absoluten Patientenzahlen beruhen würden. Damit wären wesentliche Schlussfolgerungen versteckt, die so nicht erscheinen, und der einzige mögliche Vorteil der BT würde so nur auf wenigen Patienten beruhen.
Lange	<p>Verweist auf das Problem des Datenverlusts, von dem bekannt sei, dass dies die Interpretierbarkeit u. U. erheblich einschränken kann (Stichwort ITT-Prinzip). Es gäbe Studien, die kämen zu der Ansicht, dass Ergebnisse, die auf weniger als 80 Prozent der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten beruhen, unbrauchbar wären. Man wäre sich schließlich einig, dass die Extreme (z. B. 10 Prozent Rücklauf) außer Frage stünden. Man müsse sich also irgendeinem Cut-off-Punkt nähern, auch wenn dieser willkürlich sei, und diesen im Voraus festlegen. Die absolute Zahl spiele dabei keine Rolle.</p> <p>Konsequenzen für den konkreten Bericht: Verweis auf Sensitivitätsanalyse, die keine Unterschiede zeigte.</p>
Albers	<p>Stimmt zu.</p> <p>Es gehe ihm aber um etwas anderes, nämlich um den Ausschluss von Kombinationstherapien. Die einzige Studie, die den Vorteil der BT bei der Lebensqualität zeige und eingeschlossen wurde, beziehe sich auf eine solche Kombinationstherapie BT + PST.</p> <p>Fazit: arbiträrer Ein- und Ausschluss.</p>
Wasem	Vermutet, dass die Studie die BT und PST getrennt ausgewertet habe.
Kaiser	Vorschlag: Arbeitsgruppe überarbeitet Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien.
Schnell-Inderst	Verweis auf Sensitivitätsanalyse mit Hereinnahme kritischer Studien.
Deppisch	Die „Sensitivitätsanalyse“ sei eher eine „Sensitivitätsbetrachtung“, bei der die BT lediglich bezüglich der Darmfunktion schlechter abschneiden würde, wenn weitere Studien hinzugezogen würden, die anfänglich eingeschlossen und später wegen Mängel ausgeschlossen wurden. Alle anderen Endpunkte blieben durch Hinzufügung dieser Studien unverändert. Letztlich würde die BT bei Hinzunahme der Studien eher schlechter abschneiden.

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
Albers	Dieses Ergebnis stünde im Widerspruch zu den Aussagen des Berichts. Kritisiert, dass Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nicht in den Unterlagen zur Erörterung mitgeliefert wurden.
Maurer	Bestätigt dies. Problem der LQ-Studien sei, dass die Qualität der Implantation nicht berichtet würde. Ein schlechteres Abschneiden bei der Lebensqualität könne in der schlechteren Implantationsqualität begründet sein (z. B. Nachbestrahlungsplanung mit Angaben zu Dosen an Harnröhre und Darm).
Kaiser	Das würde aber die einzigen positiv berichteten Ergebnisse bezüglich der BT in Frage stellen. (Verweis auf das in diesem Punkt positive Fazit des Berichts)
Maurer	Stimmt zu.
Wasem	Erläutert, dass die methodische Qualität der LQ-Daten zu wünschen übrig lasse und das Fazit dies hier nicht so scharf formuliere, wie dies hätte geschehen können.
Maurer	Die Daten würden ja vorliegen.
Kaiser	Fragt, ob Maurer diese Daten eingereicht hätte.
Maurer	Verneint.
Zimmermann	Ist der Auffassung, dass die LQ-Daten noch ungeeigneter seien als das PSA, um in prospektiven Studien als Endpunkt zu dienen. Sie seien nicht in der Lage, Nebenwirkungen zwangsläufig abzubilden.
Kaiser	Verweis auf FDA-Leitfaden zu Patient Reported Outcomes, der LQ-Daten bei der Zulassung von Arzneimitteln künftig einen höheren Stellenwert zuordnet.
Sturmfeder-Brandt	Er habe keinerlei Einschränkungen der LQ nach erfolgter BT. Die LQ sei ein wichtiger Endpunkt. Er hätte vor 14 Monaten einen PSA-Wert von 14 gehabt. Andere der Selbsthilfegruppe hätten Probleme mit Inkontinenz und dem Darm. Es käme sehr darauf an, zu wem man ginge. Das Problem bestünde darin, dass viele Urologen selbst nicht ausreichend informiert seien.
Horenkamp	Fragt, warum die Grenze für die Nachbeobachtung der PSA-Rezidive auf mindestens drei Jahre und die Grenze für Mischkollektive von Patienten auf 80 Prozent lokal begrenztes Prostatakarzinom festgelegt worden wäre.
Lange	Die Begründung sei eine ähnliche wie für die maximal tolerable Verlustrate. Die Grenzen seien in der Tat in gewissem Umfang willkürlich. Auf irgendeine Zahl müsse man sich aber im Vorfeld festlegen.  Drei Jahre wären für die PSA-Rezidive im Einklang mit der Standardliteratur. Verweis auf die bereits diskutierte Problematik zur Aussagekraft von PSA

<b>Redner</b>	<b>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b>
	kurz nach einer Strahlentherapie. Wenn es um das lokal begrenzte Prostatakarzinom gehe, sei es nun mal sinnvoll, wenn die Mehrzahl der Patienten ein solches und kein lokal fortgeschrittenes hätten.
Machtens	Die Bill-Axelson-Studie würde, mit heutigen Nomogrammen gemessen, diesem Kriterium nicht genügen, da mehr als 20 Prozent der Patienten wahrscheinlich ein fortgeschrittenes Karzinom hätten.
Kaiser	Würde geprüft.
Henkel	Fragt nach, ob es den Endbericht auch in einer englischen Fassung geben werde.
Kaiser	Berichtet, dass dies noch nicht entschieden sei.
13:05–13:45	Pause
<b>TOP 5: Studienbewertung</b>	
Schorn	Verweist auf verschiedene Dosen bei perkutaner Strahlentherapie und Seed-implantation. Dies müsse im Bericht berücksichtigt werden, da dies auch für die Beurteilung der Nebenwirkungen wichtig sei.
Kaiser	Fragt, ob die Dokumentation im Bericht nicht transparent genug sei.
Schorn	Sie würde hinsichtlich einiger Studien diskutiert, hinsichtlich anderer nicht.
Kaiser	Bittet Projektgruppe, dies zu überprüfen.
Maurer	Erläutert das Problem, dass die Technik laufend verbessert und die Dosis erhöht würde. Es bestehe eine starke Dosis-Wirkung-Beziehung. Es gäbe auch biologische Sachverhalte, die eine wichtige Rolle spielen würden. Der Zeitraum der Rekrutierung in den Studien sei daher sehr wichtig.
Kaiser	Verweist darauf, dass man aus diesem Grunde mit klinischen Experten als externen Sachverständigen zusammengearbeitet hätte, die sich dieser Problematik bewusst sind.
Kaiser	Fragt, ob zu diesem Punkt weiterer Diskussionsbedarf bestehen würde. Konstatiert, dass anfangs keine weiteren Themen zu TOP 6 Verschiedenes genannt worden wären, und beendet die Erörterung. Dankt allen Teilnehmenden für ihr Kommen und weist darauf hin, dass die Erörterung zur Qualitätsverbesserung des Berichtes beitragen wird.
13:52	Ende

## ANHANG K – LISTE DER IN DEN STELLUNGNAHMEN GENANNTEN WISSENSCHAFTLICHEN PUBLIKATIONEN

	Publikation	Einteilung
1	Ash D, Flynn A, Battermann J, Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radio-ther Oncol 2000; 57: 315–321.	Leitlinie <sup>1</sup> , bereits im Vorbericht erwähnt
2	Beyer 2000	in den Vorbericht eingeschlossene Studie
3	Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005 May 12; 352(19): 1977–1984.	bereits im Vorbericht erwähnt
4	Bill-Axelson A, Holmberg L, Johansson JE. [letter]. N Engl J Med 2005; 355(12): 1299–1300.	Leserbrief zu der bereits im Vorbericht erwähnten Studie
5	Borchers 2004	in den Vorbericht eingeschlossene Studie
6	Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seedimplantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 29. Okt. 2005]. Gelesen unter: <a href="http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/70b.pdf">http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/70b.pdf</a> .	Systematische Übersicht, bereits im Vorbericht erwähnt
7	Buron et al. Results of a french multicenter prospective medicoeconomic study; in preparation 2006	prospektive Kohortenstudie (unpubliziertes Manuskript)

<sup>1</sup>Die Leitlinie wurde ohne Zitierung mit Publikationsangaben nur namentlich erwähnt

	<b>Publikation</b>	<b>Einteilung</b>
8	<p>Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 1997, Vol 37, 1035–1041</p> <p>Defining Biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2006, Vol 65 (4), 965–974</p>	Leitlinie <sup>1</sup> , bereits im Vorbericht erwähnt
9	D'Amico 2003	in den Vorbericht eingeschlossene Studie
10	Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. Der Urologe A 1999; 38: 388–401.	Leitlinie <sup>1</sup> , bereits im Vorbericht erwähnt
11	Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health technology assessment (Winchester, England) 2003; 7(33): 1–157.	Systematische Übersicht, bereits im Vorbericht erwähnt
12	Für das Zitat „McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J (Ed). International Consultation on Prostate Diseases. Paris: Cancer Edition; 2006“ wurde kein Volltext bereitgestellt, eine entsprechende Publikation konnte nicht identifiziert werden.	Leitlinienempfehlung
13	Kupelian 2004	in den Vorbericht eingeschlossene Studie
14	Langley S, Henderson A, Laing R. The SPIRIT of research: a new well-funded randomized study comparing brachytherapy with radical prostatectomy is about to open in the UK. BJU International 2004; 93(1): 6–7.	bereits im Vorbericht erwähnt

<b>Publikation</b>	<b>Einteilung</b>
15 Medical services advisory committee. MSAC application 1089: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2005.	Systematische Übersicht, im Vorbericht bereits erwähnt
16 Michl U, Friedrich M, Graefen M, Haese A, Heinzer H et al. Predictio of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 2006; 176(1): 227–231.	retrospektive Kohortenstudie ohne ausreichende Kontrolle von Störgrößen gemäß Berichtsplan
17 Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. J Urol 1995; 154(6): 2144–2148.	Leitlinie <sup>1</sup> , bereits im Vorbericht erwähnt
18 National institute for health and clinical excellence. Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for prostate cancer. NHS: NICE; 2005. Gelesen unter: <a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA">www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA</a> .	Rapid Review, Expertenmeinung, bereits im Vorbericht erwähnt
19 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58(6): 843–848.	Retrospektive Fallserie
20 Prospektive Erfassung von Patientendaten in einem Zentralregister in der Schweiz	laufende prospektive Datenerfassung
21 Sharkey 2005	in den Vorbericht eingeschlossene Studie
22 Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol 2005; 173: 803–807.	bereits im Vorbericht erwähnt

	<b>Publikation</b>	<b>Einteilung</b>
23	Sylvester 2006 auf der 5. Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference – Abstract	PowerPoint-Vortragsfolien
24	Tward J, Lee C, Pappas L, Szabo A, Gaffney et al. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. Cancer [Epub ahead of print] 2006; 107(10): 2392–2400.	retrospektive Kohortenstudie
25	Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, Beyers D et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. Cancer 2002; 95(10): 2126–2135.	Vergleich von Fallserien, bereits im Vorbericht erwähnt
26	Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a Multi-Disciplinary Patient Education Session on Accrual to a Difficult Clinical Trial: The Toronto Experience With the Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trail. J Clin Oncol 2006; 24(25): 58–62.	Beschreibung der Patientenrekrutierung der SPIRIT-Studie
27	Zelefsky 1999	in den Vorbericht eingeschlossene Studie

**ANHANG L – STELLUNGNAHMEN**

<b>Nr.</b>	<b>Name</b>	<b>Institution</b>	<b>Seite</b>
1	Dr. Matthias Perleth	AOK-Bundesverband	172
2	Joachim Manz	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	177
3	Dr. Paul Rheinberger, Dirk Horenkamp	Kassenärztliche Bundesvereinigung	180
4	Dr. J. S. Zimmermann	Interdisziplinärer Arbeitskreis Prostata- seedimplantation	186
5	Frau Dr. Schlottmann, Frau Dr. C. Simon, Herr Dr. K. Schorn	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	191
6	Dr. Henry Koch, Prof. Dr. H. Wechsel	Strahlentherapeut, Urologe, Reinhard- Nieter Krankenhaus Göttingen	197
7	Dr. Thomas Henkel	Deutsche Gesellschaft für Urologie	201
8	Dr. Uwe Maurer	Strahlentherapeut, St. Anonius Hospital Eschweiler	213
9	Dieter Voland	Patientenvertreter G-BA, Bundesverb. Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.	217
10	Dr. Stefan Machtens	Urologe, Marienkrankenhaus Bergisch- Gladbach	224
11	Dr. Frank Kahmann, Dr. Thomas Henkel	Urologe, Radioonkologe, Praxis für Uro- logie	230
12	Dr. Jens Küster	Urologe, nephrologisches Zentrum Nie- dersachsen	234
13	Dr. Barbara Zimmer	MDK-Nordrhein	239
14	Prof.Dr. Huland, PD. Dr. Alexander Haese	Urologische Klinik Hamburg-Eppendorf	243
15	Jürgen H. Schröder	Fa. Oncura	248
16	Olaf Winkler, Dr. Barbara Scharl	BvMed Referat Gesundheitssystem, Fa. Oncura GmbH	253
17	Prof. Dr. H.-J. Thiel, PD Dr. Thomas Block	Radioonkologie Sozialstiftung Bamberg, Urologie Sozialstiftung Bamberg	257
18	Dr. Edgar Löffler, Dr. Günther Mondry	Fa Eckert & Ziegler, BEBIG	261
19	Prof. Dr. Normann Willich	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	266
20	Heinrich von Sturmfeder-Brandt	Betroffener	269

Stellungnahme des AOK-Bundesverbands



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden	
1.	PD Dr. Matthias Perleth
2.	
3.	

Kontaktdaten	
<b>Name:</b>	
<b>Institution:</b>	
<b>Anschrift:</b>	Absender: AOK-Bundesverband Dependance Berlin Charlottenstraße 42 10117 Berlin
<b>Tel./Fax-Nr.:</b>	Tel. 0301 2531-1554 -1000
<b>E-Mail-Adresse:</b>	Matthias.Perleth@bv.aok.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme des AOK-Bundesverbands



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mit uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin, 23.10.06  
 Ort/Datum

*M. Pöcher*  
 Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme des AOK-Bundesverbands

*Zum Punkt 3 der Stellungnahme*

**Perleth, Matthias**

**Von:** Crook, Juanita [Juanita.Crook@mp.uhn.on.ca]  
**Gesendet:** Mittwoch, 14. Dezember 2005 19:35  
**An:** 'Perleth, Matthias'  
**Betreff:** RE: SPIRIT Trial

Dear Dr Perleth,  
Thankyou for your interest in SPIRIT. I believe that a definitive comparison between brachytherapy and radical prostatectomy remians a very important treatment question for favorable prostate cancer, in terms of both quality of life and overall effcicacy.  
SPIRIT was closed because it did not accrue well in the United States and the sponsoring organization, the American College of Surgeons Oncology Group had no choice but to withdraw their support. It did, however, accrue very well in Canada and especially at the University of Toronto where I work. For the trial to be successful, both the radiation oncologists and urologists need to be committed to it. Our success was largely due to joint educational sessions that we ran for small groups of newly diagnosed patients, where both a urologist and radiation oncologist would together compare and contrast the 2 treatment modalities, and explain the reason for doing the trial  
The MRC in the UK is still looking at setting up a similar trial. They have the funding apparently. The people to contact there if you are interested in seeing how they are doing would be David Bottomley [David.Bottomley@leedsth.nhs.uk]or David Dearnaley [david@icr.ac.uk]  
We have written up our experience with SPIRIT and are just at the point of submitting the manuscript but I don't mind sharing it with you if it might help.  
Good luck

Juanita Crook MD FRCPC  
Professor of Radiation Oncology  
University of Toronto/Princess Margaret Hospital  
610 University Avenue, Toronto M5G 2M9  
ph 416 946 2919  
fax 416 946 2111

-----Original Message-----  
From: Perleth, Matthias [mailto:Matthias.Perleth@bv.aok.de]  
Sent: Wednesday, December 14, 2005 4:58 AM  
To: 'juanita.crook@mp.uhn.on.ca'  
Subject: SPIRIT Trial  
Importance: High

Dear Prof. Crook,

the SPIRIT trial was closed recently due to slow recruitment of patients. You have been identified as the principal investigator of that trial. Since we discuss low-dose brachytherapy for prostate cancer in Germany (i.e. whether to cover it or not), we would be interested, why recruitment was so difficult. Do you think that such a trial is not feasible at all? Under what conditions could such a trial be done successfully?

I am looking forward to hearing from you!

Kind regards  
Matthias Perleth  
(advising physician, Federal Association of Regional Health Insurance Funds)

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH  
AOK-Bundesverband  
Dependance Berlin  
Charlottenstr. 42  
10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30/2531-1554, Fax -1000

Fortsetzung der Stellungnahme des AOK-Bundesverbands

Email: Matthias.Perleth@bv.aok.de  
www.aok.de

This e-mail may contain confidential and/or privileged information for the sole use of the intended recipient. Any review or distribution by anyone other than the person for whom it was originally intended is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error, please contact the sender and delete all copies. Opinions, conclusions or other information contained in this e-mail may not be that of the organization.

This e-mail may contain confidential and/or privileged information for the sole use of the intended recipient. Any review or distribution by anyone other than the person for whom it was originally intended is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error, please contact the sender and delete all copies. Opinions, conclusions or other information contained in this e-mail may not be that of the organization.

Fortsetzung der Stellungnahme des AOK-Bundesverbands

AOK-Bundesverband

Datum

Blatt

2

**Stellungnahme zum Vorbericht „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vom 18.09.2006**

Der Vorbericht ist von hoher methodischer und inhaltlicher Qualität. Wesentliche Änderungen der Schlussfolgerungen sind im Endbericht nicht zu erwarten.

Aus der Sicht des AOK-BV sollten die folgenden Aspekte im Endbericht ergänzt werden:

- Eine Aussage zur medizinischen Notwendigkeit fehlt bisher. Insbesondere vor dem Hintergrund der Positionierung von Bundesärztekammer / Kassenärztliche Bundesvereinigung in einem gemeinsamen HTA-Bericht vom Oktober 2005, in dem die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie für eine Subgruppe von Patienten befürwortet wird, wäre eine Diskussion im Endbericht wünschenswert.
- Die vom G-BA übersandten Stellungnahmen sollten aus Gründen der Transparenz, ebenso wie die übrigen Quellen für Studien (cf. Flussdiagramm S. 27) im Anhang zitiert werden.
- Zum Abschnitt 5.1.3, S. 21: Die Aussage ist missverständlich in dieser Verknüpfung (Register wurden nicht durchsucht und es wurden keine laufenden Studien gefunden). Die SPIRIT-Studie wurde zwar aufgrund von Rekrutierungsproblemen gestoppt, es ist aber denkbar, dass andere Studien zwischenzeitlich begonnen wurden und eine Änderung der Evidenzlage möglich ist. Es wird daher angeregt, gängige Studienregister auf laufende Studien hin noch zu überprüfen.

Stellungnahme von Joachim Manz



Eingangstempel

### Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

**Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer**  
N04-02 "Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom"

**Partizipierende Experten und Sachverständige (Stellungnahme zu)**  
1. Manz, Joachim; Mitglied Vorstand DKG; Mitglied Kuratorium IQWiG  
2.  
3.

**Name:** Joachim Manz  
**Institution:**  
**Anschrift:** Am Eichenhain 110, 13465 Berlin  
**Tel./Fax-Nr.:** 030 - 40 63 98-40/-41  
**E-Mail-Adresse:** Joachim.Manz(at)t-online.de

**Bitte angeben, was Sie über Stellungnahme, mit folgenden**  
**1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien**  
**2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht**  
**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)**

Fortsetzung der Stellungnahme von Joachim Manz



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.



Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.



Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.



Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.



Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.



(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Berlin, 16.10.06  
Ort/Datum

J. A. Roark  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Version 3, Stand: 03/2006

2

Fortsetzung der Stellungnahme von Joachim Manz

Joachim Manz  
Am Eichenweg 141  
13465 Berlin

Telefon: 030 - 40 63 98 40  
Fax: 030 - 40 63 98 41

16.10.2006

**Stellungnahme N04-02**

**„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“**

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

siehe anbei

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Es ist bewusst, dass derzeit keine hinreichenden Belege bzgl. der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Methode im Vergleich zur externen Strahlentherapie sowie radikalen Prostatektomie dokumentiert sind. Es gilt jedoch zu bedenken, dass dies hinsichtlich der externen Strahlentherapie ebenso zutrifft.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die Ergebnisse sowie das daraus resultierende Fazit der Bewertung stehen insgesamt auf doch sehr dünnem Fundament, bedenkt man, dass letztendlich nur 11 Studien ausgewählt bzw. valide genug befunden wurden, um in die Bewertung einzugehen. Insgesamt muss festgestellt werden, dass eine Überlegenheit der Therapie nicht dargestellt werden konnte, was nicht verwundert, wenn insgesamt nur einzelne Studien letztlich die Datengrundlage für die Analyse bilden. Zusammenfassend reduziert der hohe qualitative Anspruch an die klinischen Studien den Datenpool in einer Weise, dass an der Validität der Bewertung insgesamt wohl gezweifelt werden darf.

Die eindeutige Überlegenheit der LDR-Brachytherapie in den Bereichen Sexualität und Inkontinenzsymptomatik gegenüber der Radikalen Prostatektomie findet im Fazit der Bewertung zwar Eingang, wird aber letztlich nur wenig berücksichtigt. Die Bewertung der Brachytherapie bzgl. der Tumorkontrolle und die Tatsache, dass hier die Brachytherapie in den analysierten Studien keinen klaren Vorteil zu ihren Gunsten dokumentieren kann, führt letztlich mit dieser implizierten Priorisierung zu der nur zum Teil verständlichen Kommentierung, „dass von einem massenhaften Einsatz dieser Therapie abzuraten sein“.

Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:</b>
1. Dr. Rheinberger 2. Paul 3. Dezernent

<b>Kontaktdaten:</b>
<b>Name:</b> Kassenärztliche Bundesvereinigung
<b>Institution:</b> Körperschaft des öffentl. Rechts 10623 Berlin · Herber-Lewin-Platz 2
<b>Anschrift:</b>
<b>Tel./Fax-Nr.:</b> 030/4005-1106 / 030/4005-1190
<b>E-Mail-Adresse:</b> prheinberger@kbrv.de

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.
  - Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist von allen Stellungnehmenden unterschrieben.
  - Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin, 7.11.06  
Ort/Datum

Ullrich  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden	
1.	DIRK HORENKAMP, M.Sc.
2.	a) KBV-REFERENT
3.	b) TG-MITGLIED "BRACHYTHERAPIE" (GBA)

Kontaktdaten	
<b>Name:</b>	DIRK HORENKAMP
<b>Institution:</b>	KBV
<b>Anschrift:</b>	HERBERT-LGWIM-PLATZ 2, 10623 BERLIN
<b>Tel./Fax-Nr.:</b>	030-4005-1112 / 030-4005-27112
<b>E-Mail-Adresse:</b>	DHORENKAMP@KBV.DE

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt	
1.	Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2.	Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3.	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin, 18. 10. 06  
Ort/Datum

  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

EINGEGANGEN 19. Okt. 2006



Kassenärztliche  
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag N 04/02 -  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Dezernat 1  
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen  
Dirk Horenkamp, M.Sc.  
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin  
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1112  
Fax: 030 / 40 05 – 1190  
E-Mail: [DHorenkamp@kbv.de](mailto:DHorenkamp@kbv.de)  
[www.kbv.de](http://www.kbv.de)

⇒ S. 2 .

Hk. / Ge / AZ B 23  
18. Oktober 2006

nehrrihtlioh:  
Dr. von Pritzbuer, GBA-Siegburg

**Stellungnahme der KBV zum Vorbericht des IQWiG zur Brachytherapie (Version 1.0, 18.09.2006, Auftrag N 04/02)**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

hiermit dürfen wir Ihnen unsere Stellungnahme zum o. g. Vorbericht übermitteln. Aus den Erfahrungen der TG VAC und dem hierzu der TG vom IQWiG vorgelegten Endbericht möchten wir die Autoren des Vorberichtes zur Brachytherapie bitten, die folgend aufgeführten Punkte bzw. Verbesserungsvorschläge im Endbericht zu berücksichtigen.

**Zur Literatur:**

1. Eine Gesamt-Literaturliste fehlt. Die Aufteilung in Teil-Literaturverzeichnisse (mit 8. Liste der eingeschlossenen Studien auf S. 85-86, 9. Literatur auf S. 87-93, Anhang B-Liste der im Volltext überprüften aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen auf S. 105-126 sowie Anhang D-Liste der gescreenten systematischen Übersichten auf S. 129) erschwert beim Zitieren innerhalb des Berichtsteils dem Leser die eindeutige Zuordnung.
2. Literatur, die aus den an den G-BA gesandten Stellungnahmen stammt, sollte in der Literaturliste kenntlich gemacht sein.
3. Die Evidenzklassifizierung der berücksichtigten Studien nach den zur Zeit gültigen Evidenzstufen des G-BA muss im Endbericht abgebildet sein.

**Zu den GBA-Stellungnahmen:**

4. Die vom G-BA eingeholten und an das IQWiG übermittelten Stellungnahmen sollten in ihren wesentlichen Aussagen kurz zusammenfassend dargestellt seien.

**Zur Notwendigkeit:**

5. Die Prüfung und Darstellung der medizinischen Notwendigkeit entsprechend § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung sollte im Bericht dargestellt sein.

g:\dezernat1\dez1\_alle\ev\_05\az\_texte\ib23\_brachy\konf\sawicki\_vorbericht\_181006.doc

Fortsetzung der Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen

**KBV**

Seite 2 von 2

Zur Sekundärliteratur:

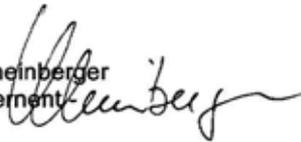
6. Eine knappe Darstellung der Ergebnisse aus identifizierten HTA-Berichten, systematischen Reviews oder Metaanalysen zum gleichen Thema und deren kritische Diskussion ist wünschenswert.

Zur Methodik:

7. Im Kapitel „4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts“ wurden unter den Punkten 1-5 Präzisierungen in Form von Mindestanforderungen beschrieben. Erläuterungen hierzu, warum man sich auf welche Konkretisierungen festgelegt hat (z.B. unter Punkt 1 Zeitraum von 3 Jahren oder unter Punkt 4 Anteil des Kollektivs mit einer lokal begrenzten Erkrankung unter 80%), finden sich nicht, wären aber wünschenswert.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger  
- Dezernent -



D. Horenkamp  
- Referent -



**Anlagen**

- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Stellungnahme des Interdisziplinären Arbeitskreises Prostataseedimplantation



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangstermin:

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden	
1.	<i>Zimmermann, Jörg; Dr. med. Praxis für Brachytherapie - Praxis, Asten</i>
2.	
3.	

Kontaktdaten	
Name:	<i>Praxis für Brachytherapie</i>
Institution:	
Anschrift:	<b>Dr. med. Jörg Zimmermann</b> Arzt für Strahlentherapie Schwerpunkt Brachytherapie Heegbarg 2, 22391 Hamburg
Tel.-/ Fax-Nr.:	Tel. 040-5488-7325 Fax 040-5488-7324
E-Mail-Adresse:	<i>info@brachytherapie-hamburg.de</i>

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt	
1.	Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2.	Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3.	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme des Interdisziplinären Arbeitskreises Prostataseedimplantation



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

München, 19.10.06  
Ort/Datum

[Handwritten Signature]  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

**DR. MED. JÖRG S. ZIMMERMANN**  
Arzt für Strahlentherapie  
Heegbang 2  
22391 Hamburg

**PRAXIS FÜR  
BRACHYTHERAPIE UND  
EINGEGANGEN 20. Okt. 2006 MINIMALINVASIVE ONKOLOGIE**

Dr. med. J.S. Zimmermann, Heegbang 2, 22391 Hamburg

An das  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Prof. Dr.med. P. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Brachytherapie  
Prostataseedimplantation  
Narbenbestrahlung  
Kryotherapie

Sprechstunden:  
Mo, Di, Mi, Do: 10-17 Uhr u.n.V.  
Fr und Sa: nur nach Vereinbarung

Telefon Praxis: 040 - 5488-7325  
Telefax Praxis: 040 - 5488-7324  
Telefon Office: 040 - 5475-4240  
Mobilfunk: 0172 - 4343 804

Internet: [www.brachytherapie-hamburg.de](http://www.brachytherapie-hamburg.de)  
Mail: [Info@brachytherapie-hamburg.de](mailto:Info@brachytherapie-hamburg.de)

Ambulante und Stationäre Behandlungen

Hamburg, den 19.10.2006

**Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht N04/02**

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur interstitiellen  
Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

anbei erlaube ich mir, zum Vorbericht N04/02 eine Stellungnahme einzureichen. Dies geschieht ggf.  
auch im Namen der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Prostataseedimplantation (IAP)“, deren  
Sprecher der Unterzeichnete ist, sofern nicht die Unterschriften aller Arbeitsgruppenmitglieder gem.  
dem Formblatt und dem Beiblatt „Darlegung potentieller Interessenskonflikte“ hierfür notwendig sind.

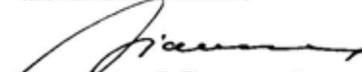
Die vorherige Stellungnahme der IAP lag Ihnen für den Vorbericht vor. Die Mitglieder der IAP verfügen  
mittlerweile über Erfahrungen aus etwa 3000 Patientenbehandlungen mit der LDR-Brachytherapie,  
der Unterzeichnete hiervon über persönliche Erfahrungen an über 700 LDR-Brachytherapie-Patienten  
sowie an ca. 80 HDR-Brachytherapie-Patienten.

Es ist zu hoffen, dass neben dem hohen wissenschaftlichen Sachverstand des IQWiG in der  
Bewertung der Brachytherapie das IQWiG sich auch der erheblichen fachpolitischen Dimension  
bewusst ist, welche der endgültige Bericht haben wird und die Folgen für die betroffenen Patienten  
sorgfältig abwägt.

Aufgrund der notwendigen Unterschriften geht Ihnen die Stellungnahme in Papierform und nicht  
elektronisch zu. Gerne können die beigelegten Publikationen aber auch elektronisch übermittelt  
werden.

Geme steht der Unterzeichnete Ihrem Institut für detailliertere Informationen, z.B. im Rahmen der  
mündlichen wissenschaftlichen Erörterung, zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

  
Dr. med. Jörg S. Zimmermann

**Stellungnahme der Praxis für Brachytherapie, Hamburg, zum Vorbericht N04/02**

**Ad 1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien**

Da seitens des IQWiG-gewählten Vorgehens nur vergleichende Studien zur Bewertung herangezogen wurden, ist die Zahl der nicht berücksichtigten ernsthaften Publikationen gering.

Sicherlich berücksichtigt werden sollte jedoch folgende vergleichende Untersuchung (s. Anlage):

1. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow up. Vicini FA, Martinez A, Hanks G. et al., Cancer 95(10) (2002):2128 ff.

Im internationalen Schrifttum wie in der täglichen Praxis haben die im Memorial Sloan Kettering Cancer Center entwickelten vergleichenden Nomogramme (vgl. [www.nomograms.org](http://www.nomograms.org)) des Biostatistikers Michael Kattan eine akzeptiert hohe Bedeutung erlangt. Sie besitzen in der fachöffentlichen Wahrnehmung der Urologie wie auch der Strahlentherapie einen mindestens so hohen Stellenwert wie randomisierte Studien.

Die der Brachytherapie zugrunde liegende Publikation (s. Anlage) lautet:

1. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer Urology 2001 Sep; 58(3):393-9

**Ad 2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht**

Im Vorbericht hat die vergleichende Publikation von Borchers et al. eine gewisse Bedeutung erlangt. Die Schlussfolgerungen aus den in der Publikation veröffentlichten Daten erscheinen formal korrekt. Problematisch ist m.E., dass die Qualität der Seedimplantation in der publizierenden Institution aufgrund der geringen Fallzahlen der Implantateure nicht gesichert ist und die Ergebnisse als „Lernkurve“ einzuschätzen sind.

**Ad 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

Die Beschränkung auf vergleichende Untersuchungen i.S. des Untersuchungsberichtes ist sicher in der Medizinischen Wissenschaft grundsätzlich zu begrüßen. Allerdings werden im Bericht N04/02 an die Brachytherapie ungleich höhere Anforderungen gestellt als an die bereits vor Einführung evidenzbasierter Bewertungsmethoden vorhandenen Behandlungsmethoden „Radikale Prostatektomie (RPE)“ bzw. externe Photonenbestrahlung (EBRT). Die Ursache hierfür geht aus dem Bericht nicht hervor.

Da auch die etablierten Verfahren RPE und EBRT nicht durch randomisierte Studien evidenzbasiert unterlegt sind, besteht hierdurch der Verdacht auf eine in Kauf genommene methodische Benachteiligung der Brachytherapie.

Lediglich ein methodisch ausgewogener Gesamtbericht über alle derzeit für die Behandlung des Prostatakarzinomes zur Verfügung stehenden Verfahren würde nachweisen, dass die Anforderungen an den wissenschaftlich nachgewiesenen Nutzen für die Radikale Prostatektomie oder Externbestrahlung nicht geringer sind als für die Brachytherapie. Auch sollten ambulante wie stationäre Therapieverfahren identischen Bewertungsanforderungen unterliegen.

Neben dem primären Therapieziel „Überleben“ spielt in der Wahrnehmung der betroffenen Patienten auch der Umstand der geringeren bzw. andersartigen Nebenwirkungen nach Brachytherapie eine große Rolle für den Therapieentscheid.

Fortsetzung der Stellungnahme des Interdisziplinären Arbeitskreises Prostataseedimplantation

**Stellungnahme der Praxis für Brachytherapie, Hamburg, zum Vorbericht N04/02**

**Zusammenfassung:**

Es wird für den Abschlussbericht um eine Bewertung der o.g. Publikationen gebeten sowie gebeten, dass im Abschlussbericht alle zur Verfügung stehenden relevanten Therapieverfahren (RPE und EBRT, ggf. HIFU oder Kryotherapie) vergleichbaren Bewertungskriterien unterworfen werden.

Da die LDR-Brachytherapie (Seedimplantation) bei adäquater technischer Applikation ein extrem schonendes und zugleich hochwirksames Verfahren darstellt, welches im täglichen klinischen Setting der RPE und der EBRT oftmals überlegen scheint, ist meines Erachtens ausschließlich durch eine analoge Methodenbewertung Schaden von künftigen Patienten abzuwenden.

Für die Qualitätssicherung könnte neben einer institutsübergreifenden zentral geführten prospektiven Datenbank auch eine Festlegung von Mindestmengen sinnvoll sein, um die unkontrollierte Verbreitung der Brachytherapie i.S. des Vorberichtes zu verhindern.

Eine ausschließliche Beschränkung auf Behandlungszentren, welche neben der Brachytherapie auch die externe Bestrahlung bzw. die radikale Prostatektomie anbieten, wäre hierbei kontraproduktiv, da diese Institutionen in der Regel nicht über ausreichende technische Erfahrungen in der Seedimplantation bzw. nicht über ausreichende Behandlungszahlen verfügen. Eine methodische Gleichbehandlung ist auch hier in jedem Fall, unabhängig von der letztlich gewählten Vorgehensweise, anzustreben.

Auch ist eine ausreichende Behandlungsqualität nur in Zentren anzunehmen, in denen neben einem Facharzt für Strahlentherapie auch ein Facharzt für Urologie im Behandlungsteam dabei ist.

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden</b>
1. Schlotthmann, Nicole; Dr., Geschäftsführerin 2. Schorn, Kai; Dr., Referent 3. Simon, Claudia; Dr. med; Referentin

<b>Kontaktdaten</b>
<b>Name:</b> Dr. Nicole Schlotthmann <b>Institution:</b> Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. <b>Anschrift:</b> Wegelystr. 3 <b>Tel./Fax-Nr.:</b> 030-398011510 / 030-398 01 35 10 <b>E-Mail-Adresse:</b> e.edling@dkgev.de

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien 2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin, 30.10.2006  
Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft

	<b>INGEGANGEN 20. Okt. 2006</b>	<b>INGEGANGEN 20. Okt. 2006</b>	<b>DEUTSCHE KRANKENHAUS GESELLSCHAFT</b>
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Stellungnahme zum Vorbericht &lt;N04/02&gt; Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburgerstr. 27 51105 Köln</b>			Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland
Unser Zeichen	Telefon Durchwahl +49 (0) 30 398 01 -	Telefax +49 (0) 30 398 01 -	Datum
<b>Dez. V/Si/Wut</b>	<b>1522</b>	<b>3510</b>	<b>18.10.2006</b>
<b>Stellungnahme zum Vorbericht "Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom"</b>			
Sehr geehrter Herr Professor Sawicki, sehr geehrte Damen und Herren,			
nachfolgend möchten wir zum Vorbericht N04/02 (Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom) wie folgt Stellung nehmen:			
Der Bericht stellt die Thematik in umfassender Art und Weise dar. Er beinhaltet jedoch einige Unklarheiten, die die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen erschweren.			
<b>Zu 4.3.2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität</b>			
An die Studien- und Publikationsqualität wird der Anspruch erhoben, dass „die Standardbehandlung in qualitativ hochwertiger Weise durchgeführt“ werden solle (Vorbericht S. 12). Dies stellt zwar eine allgemein gültige Forderung an (Vergleichs-) Studien dar, ist jedoch hier in ihrer Aussage nicht eindeutig. Mit „Standardbehandlung“ wird auf Seite 5 das „operative Standardverfahren“ (die radikale Prostatektomie) eingeführt, auf Seite 12 scheinen jedoch die im IQWiG-Bericht einbezogenen Vergleichsinterventionen, radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie und kontrolliertes Zuwarten, gemeint. Allerdings wird dem Leser weder aus dem frühen Kapitel „Hintergrund“ noch in der späteren „Diskussion“ deutlich, inwieweit die Vergleichsinterventionen durch Studien in ihrem Nutzen „belegt“ wurden und im Zusammenhang mit der Versorgungsrealität tatsächlich als „Standard“ gelten.			
<b>Zu 5.1.4. Systematische Übersichtsarbeiten</b>			
Die in der Primärforschung gefundenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden vom IQWiG lediglich hinsichtlich unentdeckter Literaturreferenzen überprüft (Vorbericht S. 21). Die Empfehlungen aus diesen Berichten wurden bis auf einen kurzen Absatz im Kapitel „Diskussion“ hingegen nicht berücksichtigt. Dies ist überraschend, da im Methodenpapier des IQWiG (Version 1.0 vom 01.03.2005) festgehalten ist, dass „systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) und HTA-Berichte als zusammenfassende Darstellung der aktuellen Studienlage eine wertvolle Entscheidungsgrundlage (...) darstellen. Das Institut			
Postfach 120556 D-10595 Berlin Wegelystraße 3 D-10623 Berlin	Telefon +49 (0) 30 398 01 -0 Telefax +49 (0) 30 398 01 -3000	dkgmail@dkggev.de http://www.dkggev.de USI-IdNr. DE119355528	Deutsche Bank AG Berlin Kto.-Nr. 606 11 77 (BLZ 100 700 00) Postbank Köln Kto.-Nr. 117 711 - 504 (BLZ 370 100 50)

wird bei der Erstellung von Berichten und Patienteninformationen auf vorliegende systematische Übersichten und HTA-Berichte zurückgreifen" (Methodenpapier S. 53). Die Abweichung vom Methodenpapier wird im vorliegenden Bericht nicht begründet und kann nicht nachvollzogen werden. U. E. sind relevante Schlussfolgerungen/Empfehlungen aus vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten darzustellen und zu kommentieren. Für die vom Auftraggeber, dem Gemeinsamen Bundesausschuss, zu treffende Versorgungsentscheidung wäre es hilfreich zu erfahren, wie die Studienlage von anderen Institutionen interpretiert wird. Außerdem wird im Auftrag des G-BA explizit darauf hingewiesen, dass der aktuelle HTA-Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (Brüggemann 2005) einzubeziehen ist.

#### **Zu 6. Diskussion und 7. Fazit**

Auf Grundlage der 11 bewerteten Studien stellt das IQWiG fest, dass „auf Grund methodischer Schwächen (...) belastbare Aussagen weder zu einem möglichen (Zusatz-) Nutzen der Brachytherapie beziehungsweise zu einem Schaden durch die Brachytherapie noch zu einer Gleichwertigkeit im Hinblick auf die (...) untersuchten patientenrelevanten Therapieziele“ zu treffen seien, es zwar „Vorteile für die Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie bei den (Lebensqualitäts-) Aspekten Sexualität und Harninkontinenz“ gebe, diese allein jedoch nicht für einen Nutzenbeleg ausreichen (Vorbericht S. 80) und schließt daraus, „dass die offenbar rasche, unkontrollierte Verbreitung der Methode in der Versorgung bedenklich erscheint“ (Vorbericht S. 83). Im „Fazit“ wird diese Aussage ergänzt, indem „dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien [empfohlen wird], um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu konventionellen Behandlungsoptionen zu definieren“ (Vorbericht S. 84).

Diese Aussagen und Schlussfolgerungen sind verwunderlich, da das IQWiG aus den Vergleichsstudien mit der radikalen Prostatektomie (Borchers 2004, D'Amico 2003 und Sharkey 2005) festhält, dass „die Gegenüberstellung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren“ hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „Verlängerung des rezidivfreien Überlebens“ erkennen lässt (Vorbericht S. 58), jedoch beide Therapieverfahren nachweislich eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens zeigen und aus der Studie von Bill-Axelsson 2005 ein Nutzenbeleg höherer Evidenz für diesen Endpunkt für die radikale Prostatektomie im Vergleich zum kontrollierten Zuwartan vorliegt.

Andere Institutionen stellen zum Teil auf Basis derselben Literatur (MSAC 2005), zum Teil ergänzt um weitere Studien (Brüggemann 2005) auch Mängel in den bewerteten Studien fest, aber die fehlenden Wirksamkeitsunterschiede zwischen radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie und interstitieller Brachytherapie im Hinblick auf das Gesamt- bzw. krankheitsfreie Überleben der Patienten bei Vorteilen hinsichtlich der Lebensqualität werden als ausreichend angesehen, um die Therapie Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und unter Betrachtung der Komorbiditäten und des Alters zu empfehlen (MSAC 2005 und Brüggemann 2005). Hier fehlt im Vorbericht eine Diskussion dieser unterschiedlichen Schlussfolgerungen.

Erforderlich sind auch Subgruppenanalysen oder die Beantwortung der Frage nach der Patientenpräferenz, die sich im vorliegenden Bericht nicht finden. Falls aufgrund fehlender Voraussetzungen der Daten eine Analyse nicht möglich war, hätte dennoch in einer Beschreibung auf das Alter, den Schweregrad der Erkrankung bzw. die Komorbiditäten der jeweils untersuchten Population eingegangen werden müssen.

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft

3

Die Warnung vor einer raschen Verbreitung der Methode ist insofern nicht nachvollziehbar, als dass das IQWiG dann ebenfalls vor der Anwendung der externen Strahlentherapie bei der Behandlung von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom warnen müsste, da das Institut hierzu feststellt, dass „für diese selbst der Wirksamkeitsnachweis (...) noch aussteht“ (Vorbericht S. 82). Dies erfolgt jedoch nicht (und wäre auch im Hinblick auf die fehlenden wissenschaftlichen „Belege“ vieler therapeutischer Verfahren aus Versorgungssicht nicht angemessen).

Die abschließende Forderung nach weiteren Studien steht im Widerspruch zum eigenen Bericht, in dem auf Seite 82 ausgeführt wird, dass die Durchführung von Studien schwierig ist und zum Abbruch relevanter Studien wegen Nichtdurchführbarkeit führte.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen noch wichtige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichtes geben konnten, weisen im Übrigen jedoch darauf hin, dass es sich bei den vorstehenden Ausführungen nicht um eine abschließende Stellungnahme handelt, da eine umfassende und fundierte formale und inhaltliche Prüfung des Berichtes in der Kürze der vom Institut zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich war. Wir behalten uns daher vor, in das Verfahren gegebenenfalls weitere Aspekte einzubringen.

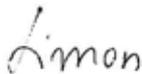
Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer  
In Vertretung

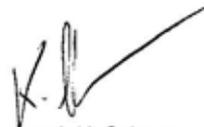


Dr. med. N. Schlottmann  
Geschäftsführerin  
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. med. C. Simon  
Referentin  
Dezernat Medizin



Dr. med. K. Schorn  
Referent  
Dezernat Medizin

Anlage

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft

4

**Anlage**

**Aus Vorbericht zitierte Literatur:**

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005 May 12; 352(19): 1977-1984

Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M, Eble MJ et al. Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. BJU International 2004; 94(6): 805-811

Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. 2005.  
<http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/70b.pdf>

D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. Urology 2003; 62(6): 1063-1067

Medical services advisory committee. MSAC application 1089: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2005

Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. Brachytherapy 2005; 4(1): 34-44

Stellungnahme von Dr. Koch, Reinhard-Nieter Krankenhaus Göttingen



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
1. Dr. Henry Koch, Utd.-Aret Strahlentherapie/Nuklearmed.
2.
3.

Kontaktdaten
Name: Dr. Henry Koch
Institution: Strahlenther. Reinhard-Nieter-KH
Anschrift: 26385 Wilhelmshaven, F.-Paffrath-Str. 100
Tel./Fax-Nr.: 04421-991247 Fax 992193
E-Mail-Adresse: Henry.koch@rnk-whv.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Koch, Reinhard-Nieter Krankenhaus Göttingen



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Die Stellungnahme ist von **allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Wilkensherau 20.10.06  
Ort/Datum

  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

24.10.2006

Reinhard-Nieter Krankenhaus, Postfach 22451, 34102 Wülstelsborn

Institut für  
Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**REINHARD - NIETER  
KRANKENHAUS**  
Städtische Kliniken gGmbH  
„Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen“  
**Klinik für Urologie und Kinderurologie**  
Ltd. Arzt Prof. Dr. med. H.W. Wechsaei  
**Klinik für Strahlentherapie/Nuklearmedizin**  
Ltd. Arzt Dr. med. H. Koch  
Sekretariat Tel.: 04421/89-2742  
Fax: 04421/89-1993  
<http://www.rnk-whv.de>

Zeichen: We/Sch  
Datum: 19.10.2006

**Betr.: Bewertung der LDR-Brachytherapie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezüglich der Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist folgendes festzustellen:

Derzeit liegen nach meinem Kenntnisstand keine prospektiv randomisierten Studien im direkten Vergleich zwischen radikaler Prostatovesikulektomie und LDR-Brachytherapie vor. Die retrospektiven Studien bzw. die einarmigen prospektiven Studien zeigen für beide Therapieoptionen nahezu identische Ergebnisse bzgl. des mittelfristigen Überlebens. Langfristige Überlebensdaten liegen aufgrund des Alters der LDR-Brachytherapiemethodik noch nicht vor.

Ebenfalls gesichert ist in einarmigen Studien, dass das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie anders geartet ist als postoperativem und von vielen Patienten als weniger gravierend empfunden wird.

Bis zum Vorliegen prospektiv randomisierter Studien sollte nach meiner Meinung eine vorläufige Bewilligung durchgeführt werden, da bei gleichen Ergebnissen ein anders geartetes, bzw. geringeres Nebenwirkungsprofil durchaus den Wert einer Methodik unterstreicht. Die individuelle Therapiefreiheit des Patienten nach ausführlicher Beratung durch den anwendenden Arzt sollte möglich sein, da es insbesondere vereinzelt Patienten gibt, die mit dem Nebenwirkungsprofil der radikalen Prostataoperation weniger gut gestellt werden als mit dem Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie.

Im Übrigen ist die Einbringung dieses Verfahrens in den Bereich der Ermächtigung bereits des Eingeständnis, dass dieses Verfahren der Brachytherapie effizient ist. Somit handelt es sich nur noch um die Frage, ob dieses Verfahren ambulant oder stationär durchgeführt werden sollte. Da es sich prinzipiell um ältere Patienten handelt, sollte wie bei anderen Eingriffen auch, dem behandelnden Arzt die Freiheit der stationären oder ambulanten Behandlung vorbehalten bleiben.

001

STRAHLENTHERAPIE

24/10 2006 13:58 FAX -49 4421 892103

Seite 2 von 3

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Koch, Reinhard-Nieter Krankenhaus Göttingen

24.10.2006

Reinhard-Nieter Krankenhaus, Postfach 2251, 36162 Wölbelshausen

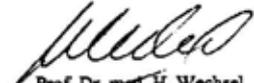
**REINHARD - NIETER  
KRANKENHAUS**  
Städtische Kliniken GmbH  
„Akademische Lehrkrankenhäuser der Universität Göttingen“  
**Klinik für Urologie und Kinderurologie**  
Ltd. Arzt Prof. Dr. med. H.W. Wechsel  
**Klinik für Strahlentherapie/Nuklearmedizin**  
Ltd. Arzt Dr. med. H. Koch  
Sekretariat Tel.: 04421/89-2742  
Fax: 04421/89-1993  
<http://www.mk-whv.de>

Zeichen: We/Sch  
Datum: 19.10.2006

Entsprechende Kriterien für eine Zuordnung existieren bereits für andere Verfahren. So sollte insbesondere in Hinblick auf mögliche Komplikationen für Patienten mit langen Anfahrwegen in das behandelnde Zentrum die Option der 2-3tägigen stationären Versorgung beibehalten werden.

Wenn dieses Verfahren schwerpunktmäßig in die ambulante Behandlung eingebracht wird, muss eine entsprechende finanzielle Bewertung erfolgen. Die reinen Materialkosten liegen derzeit zwischen 4500,00 und 5000,00 Euro in Abhängigkeit vom Einzelfall zusätzlich ist der multidisziplinäre Ansatz über einen Zeitraum von 1,5 Stunden zu bewerten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. H. Wechsel  
Ltd. Arzt der Urologischen Klinik

  
Dr. med. H. Koch  
Ltd. Arzt Strahlentherapie/Nuklearmedizin

002

STRAHLENTHERAPIE

24/10 2006 13:58 FAX -49 4421 89193

Seite 3 von 3

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

**Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden**

1. HENKEL THOMAS OLIVER Dr. med.
2. UROLOGIE
3. VERTRETER DER DDU / DEGRO (INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE)
3. VERTRETER DER IAP (INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGEMEINSCHAFT PROSTATASEEDIMPLANTATION)

**Kontaktadressen** GEMEINSCHAFTSPRAXIS UROLOGIE

**Name:** DR. HENKEL / KAHMANN / EL-KHAORA / DISMAYEK

**Institution:**

**Anschrift:** BRITZER DAMM 63 12347 BERLIN

**Tel./Fax-Nr.:** 030 606 4026 FAX: 030 606 8838

**E-Mail-Adresse:** dr.henkel@gmx.de

**Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin 21/10/2006  
Ort/Datum

[Handwritten Signature]  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe der DGU/DEGRO im Namen der DGU und der IAP (Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Prostataseedimplantation) zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Die Low Dose Rate Brachytherapie (LDR) hat sich innerhalb der letzten 20 Jahre, aufgrund der Verbesserungen der Technik (computergesteuerte Dosimetrieplanungssysteme, Nutzung neuartiger Therapieüberwachungssysteme: ultraschallgesteuerte Nadelführung und Durchleuchtungskontrollen der abgelegten Seeds während der Implantation) sowie auch durch die Optimierung und Standardisierung der Platzierung der radioaktiven Seeds (templategesteuerte Nadelpunktion der Prostata) weltweit als innovatives Verfahren etabliert.

In den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO), European Society for Therapeutic Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), European Association of Urology (EAU), American Association of Urology (AUA), American Society for Therapeutic Radiotherapy and Oncology (ASTRO)) wurde festgehalten, bei welchen Patienten die Brachytherapie indiziert ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat das IQWiG am 21.12.2004 beauftragt, eine Methodenbewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom durchzuführen. Die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate Brachytherapie mit dem operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele, waren ebenfalls Inhalte des Auftrages. Aus dem erstellten Vorbericht ist zu entnehmen, dass eine sorgfältige Literaturrecherche durchgeführt worden ist. Trotzdem fehlt eine adäquate Darstellung durch das IQWiG über die vergleichbaren Aufträge anderer nationaler Gesundheitssysteme und eine aussagekräftige Beurteilung deren Ergebnisse.

Ebenfalls bleibt unkommentiert, dass das von der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung erstellte HTA-Gutachten die Brachytherapie als valide Therapieoption wertet, solange medizinische Gründe gegen eine radikale Prostatektomie vorliegen oder falls der Patient eine operative Intervention ablehnt und eine Seedimplantation wünscht.

Der NICE Bericht aus England von Januar 2005 bleibt ebenfalls unerwähnt und unkommentiert. Hier ist unklar, weshalb der IQWiG-Vorbericht keine Stellungnahme abgibt und vor allem weshalb die endgültige Beurteilung des NICE Berichtes und der des IQWiG so unterschiedlich sind.

Verschiedene Länder (USA, Australien, Norwegen) haben eine Kostenübernahme der Brachytherapie ausgesprochen und damit die Akzeptanz der Methode unterstrichen. Andere Länder, z.B. die Schweiz, haben vorerst eine Bewertung der Methode zurückgestellt und zur Aufstellung und Durchführung einer Studie aufgerufen. Zwischenzeitlich läuft diese prospektiv angelegte Studie, wobei die

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Gruppe der Patienten, die radikal prostatektomiert werden, nur von der Klinik St. Gallen gestellt werden und somit die Aussagekraft dieser Studie einschränkt.

Die „International Consultation on Prostate Diseases“, Juni 2006 Paris hat als Expertengruppe (Chapter 9: Developments in the treatment of localized Prostate Cancer – Bartsch G, Catalona W, Gosporarowicz M et al., pp 275) schriftlich zur Brachytherapie Stellungnahme bezogen: Prostate Cancer Edition 2006 – McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J (Eds.) – Health Publications, Paris, 2006“. Hier wird die Brachytherapie bei Patienten mit niedriger und intermediärer Risikoeinstufung und Lebenserwartung 5-10 Jahre und >10 Jahre bei den empfohlenen Alternativen neben der radikalen Prostatektomie und der 3-D konformalen Radiotherapie aufgeführt. Da diese Expertengruppe von der UICC, der ICUD, der SIU und der EORTC-GU akzeptiert wird, muss die Frage, warum die Empfehlungen dieser Gruppe unberücksichtigt bleiben, gestellt werden.

In der uns vorliegenden Nachfolgearbeit der Ihrerseits zitierten französische Arbeit von Catherine Buron konnte nach 2 Jahren eine Vergleichbarkeit der allgemeinen Lebensqualität der Patienten mit Vorteilen im Verlauf für die Brachytherapie in den ersten 6 Monaten und zugunsten der Radikaloperation im weiteren Verlauf bis 2 Jahre gezeigt werden. Bessere Ergebnisse hinsichtlich der Inkontinenz und der Sexualfunktion konnten zugunsten der Brachytherapie bei vergleichbaren Kosten gezeigt werden.

Im Fazit des Vorberichtes steht **„Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit, oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor.“** Im Umkehrschluss ist hieraus zu verstehen, dass keine Überlegenheit der Operation oder der externen Bestrahlung vorliegt, d.h. dass keine Literaturstelle hinsichtlich der radikalen Prostatektomie oder der externen Bestrahlung in der Lage ist eine jeweilige Therapie-Überlegenheit zu beweisen. Insofern kann die Brachytherapie nicht mit einem anderem Maß gemessen werden als die zwei anderen Optionen.

Im Vorbericht steht weiterhin **„Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu konventionellen Behandlungsoptionen zu definieren“.** Hier bleibt die Frage offen, welchen Grad der Evidenz IQWiG für die Aussagekraft einer derartigen Studie fordert. Tatsache ist, dass die SPIRIT Studie (Phase III, prospektiv-randomisierte Studie mit n = 1900 Patienten) frühzeitig wegen mangelnder Patientenrekrutierung (n = 56 Patienten) abgebrochen werden musste. Daher sollte die Evidenz einer nicht randomisierten Studie ausreichen. Insbesondere da auch für die anderen sogenannten konventionellen Methoden keine randomisierten Studien vorliegen.

Weiter bleibt im Bericht, die Definition der „konventionellen“ Methoden offen. Ist es richtig, eine Methode als unkonventionell darzustellen, nur weil sie neuer ist und die Zahl der behandelten Patienten daher geringer? (siehe Stellungnahme Dr. Louis Potters, New York Prostate Institute, USA).

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Bericht auf hohem Niveau steht. Die Empfehlung einer nationalen/internationalen Studie durchzuführen ist sinnvoll. Die Realisierung einer solchen Studie wird sicher ein umfangreiches Projekt sein, verknüpft mit außergewöhnlich viel Vorbereitung, dem Zugang zu Fachexperten, Biostatistikern, der Industrie und auch zu den Krankenkassen.

Es bleibt darüber hinaus zu hoffen, dass die Wirksamkeit der "konventionellen" Therapieformen ebenfalls mit evidenz-basierten klinischen Studien untermauert wird.

Weiter wäre interessant zu wissen, welche externen Sachverständigen und/oder Experten bei der Erstellung des IQWiG Vorberichtes neben den bei IQWiG beschäftigten Experten mitgewirkt haben. Über eine kurzfristige Beantwortung dieser Frage freue ich mich.

Dr. Thomas Oliver Henkel

Anhang

Stellungnahme/Lebenslauf Dr. Louis Potters, New York Prostate Institute, USA  
Stellungnahme Dr. Brian Davis, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA



21 October 2006

To Whom It May Concern:

This letter is a reply to the study that was written to explore the acceptance of Brachytherapy for treating prostate cancer in Germany. That report raises interesting statistical points based upon an analysis of a limited number of studies. Yet, my reading of the analysis leads to an exact opposite conclusion, that brachytherapy should be offered to German patients.

The conclusions by the reports authors' appear biased and without scientific justification. The scientific review indicates that brachytherapy is at least as good as or perhaps better than other therapies. Yet, their conclusion states that...

*'We urgently recommend that meaningful clinical studies be conducted to define the value of brachytherapy compared to conventional treatment options'.*

What is most relevant is that the authors of this review do not define 'conventional treatment'?

Is brachytherapy considered unconventional by virtue of the fact it is less frequently performed?

What establishes surgery or radiotherapy as a conventional therapy without the same vigor and review as the authors have performed for brachytherapy?

Asking for a comparison of brachytherapy against radiotherapy or surgery is an unobtainable logic since each modality fails to meet the standards of phase I (randomized) data.

Just because it is performed does not merit that it be called 'conventional'.

The authors further comment that...

*'Thus, the possible advantages of brachytherapy concerning organ function and quality of life in patients with locally confined prostate cancer alone are not sufficient to prove the benefit of the application of this therapy, because possible damage with respect to survival and disease-related complaints cannot be excluded with sufficient certainty'.*

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

This is a political and biased statement that obviously expresses the opinion of the author and not the facts. The entire foundation of prostate cancer treatment is based on retrospective data. If one wants to have a philosophical banter about the value of PSA screening and the value of any treatment relative to no treatment at all, then so be it. But it is oxymoronic that these authors suggest that the current data is 'not sufficient to prove the benefit of the application'. As there are no randomized data for prostate cancer, the same conclusions could be equally made for radiotherapy or surgery.

Next, the authors spend considerable time outlining the issues with surrogate PSA definitions. They should be reminded that assessing outcomes with external beam radiotherapy suffers from the exact same flaws. Further, measuring surgery outcomes is perhaps a worse culprit than radiotherapy or brachytherapy. There is no attempt for standardization, such as the ASTRO definition and surgery holds no standard for a uniform definition (is a surgical success a PSA of zero or not; what defines failure and when? Is it 0.2ng/ml, 0.4ng/ml, or is it 2 rises from zero? The surgical literature is woefully inadequate about its definition or even its discussion of the problem. I guess, if there is no literature outlining the problem, then there is no problem in these authors eyes). Let's be clear, there are problems with surrogate outcome definitions. But that problem is systemic for all modalities.

Here is another way of looking at outcomes. The 15 year outcomes from the leading surgical institutions in the United States, the John Hopkins Medical Center and the Washington University Medical Center, indicates at best a 60-65% biochemical freedom from recurrence rate. This is referenced not because the results are so poor, which they are, but because we intuit that surgical techniques have improved over time and our 'expectation' is that current surgery offers better outcomes than this older data. If we rely on the long-term data, perhaps surgery should be excluded. Why then does the German system allow for surgery to remain a conventional therapy?

The authors of this review next conclude that brachytherapy is at least as good as and perhaps better than radiotherapy regarding quality of life indicators. Does that conclusion not have merit in the final recommendations?

It seems appropriate to examine the economics of these treatments. When clinical outcomes (both treatment success and QOL indicators) are similar, then the cost for each modality need be weighed fairly. Since the outcome of this analysis will effect the decision to offer brachytherapy, this has direct financial impacts. Prostate cancer treatment is probably one of the most politically charged diseases. It pits surgeons against radiation oncologists against robotic venders against linear accelerator venders against hospitals and surgical centers and the like. Everyone is fighting over a disease that just so happens has a high incidence and therefore a high impact on any return of investment. It is further cloaked by the lack of good data for any one treatment that meets level I standards. By the way, brachytherapy is the cheapest definitive modality by far.

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

In the United States, up to 35% of prostate cancer patients are treated with brachytherapy. It would be impossible to eliminate this option for men with prostate cancer. The politics of prostate cancer and the turf battles that have existed between urology and radiation oncology, coupled with patient awareness makes a randomized trial between surgery, external radiation and brachytherapy impossible. While it appears that the authors were charged to perform a vigorous analysis of brachytherapy, their initial premise that radiotherapy or surgery is a standard therapy makes the entire exercise meaningless. The authors conclude that brachytherapy is at least on par with other modalities. To then extrapolate beyond that implies a politically motivated end.

I would strongly suggest that the review of this report reflect what was found; that brachytherapy is a viable option for men with prostate cancer and that data from all modalities needs to be examined within the bias of being retrospective.

Respectfully submitted,

(electronically signed)  
Louis Potters, MD FACR  
Medical Director  
New York Prostate Institute

---

LOUIS POTTERS, MD FACR

---

- BIO -

EXPERIENCE

---

2003-Present

*Associate Director, Radiation Oncology*  
*Medical Director, New York Prostate Institute*

- South Nassau Communities Hospital  
Oceanside, New York

1994-2003

*Medical Director, Memorial Sloan Kettering Cancer Center*  
*Associate Professor of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

- Chief of Radiation Oncology at MSKCC@Mercy Medical Center  
Rockville Centre, New York

1991-1994

*Attending in Radiation Oncology, North Shore University Hospital*  
*Clinical Assistant Professor of Radiation Oncology, Cornell University Medical School*

- North Shore University Hospital
- Manhasset, New York

EDUCATION

---

1977-1981	Emory University	Atlanta, GA
1981-1985	New Jersey Medical School-UMDNJ	Newark, NJ

AWARDS

---

2006 Listed, 'Guide to America's Top Radiologists' and 'Top Physicians' by the Consumers' Research Council.  
2005 Fellowship, The Royal Society of Medicine  
2002 Fellowship, American College of Radiology  
1990 Alpha Omega Alpha,  
1983 Emil R. Viett Scholarship, New Jersey Medical School  
1981 Phi Sigma (Biology Honorary),

CERTIFICATIONS

---

1991 Board Certified: Radiation Oncology.  
1989 Board Certified: Internal Medicine

MEDICAL TRAINING

---

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

- *Internal Medicine*  
1985-1988: Internship and Residency  
Beth Israel Medical Center, New York, NY
- *Radiation Oncology*  
1988-1991: Resident and Chief Resident  
State University of New York-Health Science Center at Brooklyn,  
Brooklyn, NY

MEDICAL SOCIETIES

*American College of Radiology, American Medical Society, American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, American Brachytherapy Society, New York State Radiological Society, American Medical Association, American Radium Society, American Society of Clinical Oncology, American Society of Breast Disease, American Urological Association, Radiological Society of North America, Medical Society of the State of New York, Metropolitan Gynecologic Cancer Society, New York Metropolitan Breast Cancer Group, New York Roentgen Society, The Royal Society of Medicine*

OTHER

*Lectures:*

- Dr. Potters has been invited to over 90 national and international venues to lecture on radiation therapy and prostate cancer

*Publications:*

- Dr. Potters has published over 50 peer reviewed articles primarily on prostate cancer. He has written 18 editorials, review articles or book chapters, and presented 59 scientific abstracts at national scientific meetings.

*Scientific Journals:*

- Sits on the Editorial Board of 3 scientific journals and peer reviews articles for 11 journals

*Socioeconomic Issues:*

- Dr. Potters is a Board member of ASTRO (the largest international society for radiation oncology) and is actively involved with the socioeconomics of medicine serving on many society and federal committees.

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie



200 First Street SW  
Rochester, Minnesota 55905  
507-284-2511

Brian J. Davis, M.D., Ph.D.  
Dept of Radiation Oncology

October 17, 2006

Dr .med.Joerg Zimmermann (MD)  
Arzt für Strahlentherapie  
Praxis für Brachytherapie  
Heegbarg 2, 22391 Hamburg  
GERMANY

Dear Dr. Zimmerman,

I am writing to you at your request and that of Drs. Thomas Henkel, Frank Kahmann and others and as an international consultant of the IAP (Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Prostataseedimplantation) concerning the recent Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) report of 18.09.2006 regarding Interstitial brachytherapy for localized prostate cancer (Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom). I am receiving no compensation for participation in the IAP, but as you are aware, I am a board certified radiation oncologist with clinic practice, research interest and specialized training in brachytherapy for prostate cancer. The views expressed here represent those of my own and not necessarily any organization with which I am affiliated or employed.

In reviewing the IQWiG report in its original and translated form I am compelled to express my disappointment foremostly with the manner in which the conclusions were derived. Specifically, the translated conclusion from Page 84 of the FAZIT given as follows:

“Concerning total and disease-specific and disease-free survival or disease-related complaints, there is no evidence for any superiority, inferiority or equivalence of brachytherapy compared to prostatectomy or radiotherapy.

Thus, the possible advantages of brachytherapy concerning organ function and quality of life in patients with locally confined prostate cancer alone are not sufficient to prove the benefit of the application of this therapy, because possible damage with respect to survival and disease-related complaints cannot be excluded with sufficient certainty. We urgently recommend that meaningful clinical studies be conducted to define the value of brachytherapy compared to conventional treatment options.”

is problematic. It is apparent that the approach and philosophy employed by those undertaking this study for IQWiG in evaluating permanent prostate brachytherapy (PPB)

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie

is that the burden of proof lies on the advocates of the treatment to prove the 'possible advantages' with 'sufficient certainty'. In the IQWiG conclusion, meaningful clinical studies are recommended as compared to conventional (konventionellen) options.

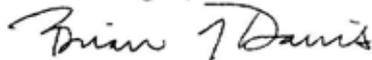
While the authors of the IQWiG report review a limited number of studies in considerable detail they have excluded many others. Most importantly, however, the authors fail to acknowledge that the majority of studies are derived from North America where permanent prostate brachytherapy has evolved as a standard and major treatment option over the past 20 years and is acknowledged as such by organizations including:

- National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))
- American Cancer Society (<http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>)
- American Urologic Association  
(<http://www.urologyhealth.org/search/index.cfm?topic=117&search=prostate%20AND%20brachytherapy&searchtype=and>)  
"Treatment options may include radical prostatectomy, external beam radiation therapy (EBRT), prostate brachytherapy or in certain circumstances observation."
- Mayo Clinic and Foundation (<http://www.mayoclinic.org/prostate-cancer/index.html>)

These organizations have reviewed the medical literature and studies and have developed markedly differing conclusions from those of the IQWiG. It is truly remarkable that with 12 to 15 years of published follow-up data showing essential equivalence or improved outcome as compared to other conventional modalities in the areas of biochemical and cause specific survival that the authors of the IQWiG conclude that additional studies are necessary before brachytherapy can be endorsed as a valid treatment option. It is also worth noting that permanent prostate brachytherapy is reimbursed by the U.S. Federal Government through Medicare and by every major medical insurance including Blue Cross and Blue Shield and others.

In reality, it is unfortunate that patients in Germany who are appropriate candidates for this effective, convenient and relatively inexpensive treatment may be denied it based on the conclusions and methodologies employed in this study.

With best regards,



Brian J. Davis, M.D., Ph.D.  
Associate Professor of Radiation Oncology/Mayo Medical School  
Secretary (2006-07)/American Brachytherapy Society  
KontaktStipendiat Deutsche Akademische Austauschdienst (1979-80)

BJD:igb

Stellungnahme von Dr. Mauer, St. Antonius Hospital Eschweiler

**Auftragsnummer.:** N04/02 Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen  
Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.  
**Formblatt zur Abgabe schriftlicher Stellungnahmen; Version 5, Stand: 09/2006**

Eingangsstempel

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden**

1. Maurer  
2. Uwe  
3. Dr. med., Facharzt für Strahlentherapie  
Leiter der Praxis für Strahlentherapie am St. Antonius  
Hospital Eschweiler

**Kontaktdaten**

**Name:** Dr. med Uwe Maurer  
**Institution:** Praxis für Strahlentherapie am St. Antonius  
Hospital Eschweiler  
**Anschrift:** Dechant-Decker-Str. 8; 52249 Eschweiler  
**Tel./Fax-Nr.:** 02403/761973  
**E-Mail-Adresse:** uwe\_maurer@yahoo.de

**Bitte strukturieren Sie ihre Stellungnahme wie folgt**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Mauer, St. Antonius Hospital Eschweiler

1Auftragsnummer.: N04/02 Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Formblatt zur Abgabe schriftlicher Stellungnahmen; Version 5, Stand: 09/2006

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.

x

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.

Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt.

Die Stellungnahme ist von allen Stellungnehmenden unterschrieben.

Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Eschweiler, 21.10.2006  
Ort/Datum

Unterschrift 1     Dr. med. Uwe Maurer  
Unterschrift 2  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Mauer, St. Antonius Hospital Eschweiler

**Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Der vorliegende Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mittels Seedimplantation kommt zu dem Schluss, dass eine abschließende Beurteilung aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht möglich sei. Dabei wurde sehr gründlich recherchiert, aber eine Vielzahl von Studien wurden auf Grund formaler Kriterien a priori ausgeschlossen.

In anderen Ländern wurden ähnliche Prüfungen durchgeführt, in der Regel mit dem Resultat, dass die Seedimplantation positiv bewertet wurde, wobei die vom IQWiG ausgeschlossenen Studien bzw. systematische Review - Arbeiten mitunter durchaus berücksichtigt wurden. Exemplarisch seien hier die ausführlichen Studien aus England, „Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer“ des „National Institute For Clinical Excellence“ ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) und aus Australien „Brachytherapy for the treatment of prostate cancer“, MSAC application 1089 des “Medical Service Advisory Committee“ ([www.msac.gov.au](http://www.msac.gov.au)) genannt. Auch in den Guidelines der EORTC wird die transperineale Brachytherapie als eine sichere und wirksame Technik, die generell weniger als 2 Tage Krankenhausaufenthalt benötigt, bezeichnet (EORTC guidelines, S. 42). Auch Frankreich schließt sich dieser Meinung an.

Im englischen HTA-Gutachten (Hummel et al., 2003) wurde auch eine Kostenanalyse durchgeführt. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Brachytherapie unter der Annahme gleicher Wirksamkeit wie die radikale Prostatektomie kostengünstig ist verglichen mit der radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie, da die Nebenwirkungen und die Morbidität reduziert sind.

Da auch die Studienlage für die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie nicht dem hohen Maßstab in dieser Bewertung entspricht, beantragen wir eine neue Nutzenbewertung, die die systematische Review - Arbeiten, HTAs, Assessments von anderen Ländern etc. mit berücksichtigt.

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich vorhandene Veröffentlichungen notwendigerweise auf mehrere Jahre zurückliegende Behandlungen stützen. Inzwischen hat sich die Implantationstechnik weiter entwickelt. Interaktive Planungstechniken mit optischer Kontrolle der Seedablage und entsprechend an die verbesserten Möglichkeiten angepassten Dosimetrieparameter sorgen heute dafür, dass eine optimale Dosisabdeckung der Prostata bei gleichzeitig verbesserter Schonung der Risikoorgane, Urethra und Rectum, erreicht wird. Hatten schon die bisherigen Studien gezeigt, dass die Brachytherapie eine mindestens gleichwertige Therapieform ist, so würde eine heute begonnene Studie aller Wahrscheinlichkeit nach noch bessere Ergebnisse für die Brachytherapie liefern.

Die im Vorbericht zitierte Studie von Borchers et al. (2004) beschäftigt sich mit der Lebensqualität nach Seedimplantationen. Es werden dabei keine Angaben zur Qualität der Implantation gemacht obwohl diese Daten sicher vorhanden wären. Ist die Qualität der Implantation nicht optimal kann das zu erhöhter Toxizität oder höheren Rezidivraten führen. Dies sollte bei weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden.

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Mauer, St. Antonius Hospital Eschweiler

Eine neu auf zu legende prospektive Studie würden wir begrüßen, erwarten wir doch, dass eine solche Studie die Überlegenheit der Brachytherapie unzweifelhaft bestätigen wird. Jedoch zeigen die Erfahrungen der kanadischen SPIRIT Studie, dass sich eine solche Studie nicht randomisieren lässt, da der mündige Patient sich die Entscheidung für seine Therapieform nicht abnehmen lässt.

Allerdings ist zu überlegen, ob eine Neubewertung vorhandener Patientendaten entsprechend den vom IQWiG definierten Kriterien nicht schon hinreichend aussagekräftige Ergebnisse liefern kann.

Dr. U. Maurer

Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
1. <i>Voland, Dieter; Ing. (grad.) Patientenvertreter beim G-BA</i>
2.
3.

Kontaktdaten
<b>Name:</b> <i>Dieter Voland</i>
<b>Institution:</b> <i>Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.</i>
<b>Anschrift:</b> <i>Bichlerstr. 19, 75173 Pforzheim</i>
<b>Tel./Fax-Nr.:</b> <i>07231 / 2986-12</i>
<b>E-Mail-Adresse:</b> <i>Dieter.Voland@ngi.de</i>

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
1. <b>Im Vorbericht fehlende Originalstudien</b>
2. <b>Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht</b>
3. <b>Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)</b>

Fortsetzung der Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.  *keine*
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt. *(liegen b. IQWiG vor)*
- Die Stellungnahme ist von **allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

*Pforzheim, 18.10.2006*  
Ort/Datum

  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.



Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.

Gemeinnütziger Verein  
Alte Straße 4  
D 30989 Gehrden

Tel.: 05108/ 92 66 46  
Fax: 05108/ 92 66 47

eMail: info@prostatakrebs-bps.de  
www.prostatakrebs-bps.de

BPS e.V. – Alte Straße 4 – D-30989 Gehrden

Herrn  
Dieter Voland  
Bichlerstraße 19  
D-175173 Pforzheim

Gehrden, den 23.10.2006

**Bevollmächtigung zur Abgabe einer Stellungnahme gegenüber dem IQWiG**

Sehr geehrter Herr Voland,  
lieber Dieter,

der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. bittet und bevollmächtigt Dich, gegenüber dem IQWiG eine Stellungnahme zu dessen Vorbericht betreffend die wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom abzugeben.

Mit freundlichen Grüßen,

Kai Mielke  
Geschäftsführer

---

Vorsitzender  
Wolfgang Petter

SK Hannover  
Kto: 70 20 100  
BLZ: 250 501 80

Spendenkonto  
Kto: 70 20 621  
BLZ: 250 501 80

---

Vereinsregister Bonn: VR-Nr. 7824 / Gemeinnützigkeit durch FA Hannover-Land I: 29/200/46792

Fortsetzung der Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.

Stellungnahme des  
**Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS)**  
zum Vorbericht N04/02 des IQWiG zum Thema  
**„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“**  
vom 18.9.2006.

### I. Zur Methodik

Im Rahmen einer aufwändigen Literaturrecherche wird vom IQWiG der therapeutische Nutzen und das Nebenwirkungsspektrum der permanenten Brachytherapie (PBT) durch vergleichende Daten der unterschiedlichen Therapieoptionen - eingeschränkt auf die RP (Radikale Prostatektomie) und PST (Perkutane Strahlentherapie) - untersucht. Dabei wird an verschiedenen Stellen auf das Fehlen prospektiv randomisierter Untersuchungen hingewiesen, die eine vergleichende Beurteilung hinsichtlich des therapeutischen Nutzens und des Nebenwirkungsprofils der unterschiedlichen Therapieoptionen erlauben.

Hierzu ist folgendes anzumerken:

1. Es ist in Rechnung zu stellen, dass es - wie unter Hinweis auf die mangels Rekrutierung abgebrochene SPIRIT-Studie ja auch festgestellt wurde - in absehbarer Zeit nicht gelingen wird, Untersuchungen auf diesem Evidenzniveau zu realisieren.
2. Es muss sowohl vom methodischen Ansatz her als auch im Ergebnis berücksichtigt werden, dass für die etablierten Verfahren ebenfalls keine bzw. keine vergleichsfähigen Studien auf dem geforderten Evidenzniveau zur Verfügung stehen. So
  - existieren zur Beurteilung des Nutzens der bereits etablierten PST in den verschiedenen Ausprägungen keine vergleichenden prospektiv randomisierten Untersuchungen im Vergleich zur RP;
  - existiert für die als „Goldstandard“ bezeichnete RP nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie, in der die RP jedoch ‚lediglich‘ mit einem kontrollierten Zuwartan abgeglichen wird (wobei sich im Übrigen ergibt, dass die RP nur bei dem Patientenkollektiv mit einem Alter von < 65 Jahren Vorteile zeigt!).

### II. Die gleichwertige Wirksamkeit der PBT

Die Gleichwertigkeit der PBT in Bezug auf das PSA-rezidivfreie Überleben ist für das hier betrachtete frühe Stadium sowohl gegenüber der RP als auch der PST in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien belegt (s. Tabelle 11, IQWiG-Vorbericht):

1. In der Studie Beyer 2000 ist die PST erst ab GS 7 und ab PSA >10 besser als die PBT, in allen niedrigeren Werten ist die PBT besser oder gleich der PST. Gegenstand des hier zu diskutierenden Vorberichts ist jedoch das lokal begrenzte Prostatakarzinom, welches definiert ist durch PSA < 10; GS < 7 und < T2c.

22.10.2006

Seite 1 von 4

Fortsetzung der Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.

2. Die Studien von D'Amico 2003 und Kupelian 2004 stellen beim PSA-rezidivfreien Überleben nach 5 Jahren für die PBT sogar einen kleinen Vorteil gegenüber der RP fest, nach 7 Jahren eine Gleichheit.
3. Bei Kupelian 2004 ist nur die PST mit >72 Gy nach 5 Jahren etwa im Anteil rezidivfreier Patienten gleichwertig mit der PBT, nach 7 Jahren überlegen. Eine PST mit >72 Gy ist jedoch mit erheblich stärkeren Nebenwirkungen verbunden als bei <72 Gy ! Bei der kritischen Beschreibung dieser Studie im IQWiG-Vorbericht (Seite 40) steht: „In einigen Überlebenszeitkurven nach der Methode von Kaplan und Meier überschneiden sich die Graphen der Behandlungsgruppen, ein Indiz dafür, dass Voraussetzungen für die eingesetzte Cox-Regression nicht erfüllt war“. Könnte dies nicht auch ein Indiz für eine Gleichwertigkeit dieser Therapien gesehen werden?
4. Bei Sharkey 2005 ist nach 5 Jahren die PBT bei allen Risikogruppen der RP deutlich überlegen! Nach 6 Jahren ist bei geringem Risiko die RP etwas besser, jedoch ist in der mittleren Risikogruppe die PBT besser.

An den hierauf bezogenen Feststellungen und Folgerungen des IQWiG ist folgendes zu kritisieren:

1. Im Vorbericht wird wiederholt auf den Einfluss des Alters und dessen Nichtberücksichtigung in den Studien abgehoben. In der Bewertung der Studie D'Amico 2003 heißt es auf Seite 39 : „[...] So blieben beispielsweise Alter und Tumorstadium unberücksichtigt.“ Hierzu ist folgendes anzumerken:  
Das Alter der Patienten in dieser Studie war bei RP im Durchschnitt ca. 4 Jahre jünger als bei PBT. Wenn in der Studie dennoch Vorteile in der Lebensqualität zugunsten der PBT festgestellt werden, so sind diese unter der Annahme gleichen Alters eher noch größer. Insofern muss die Berücksichtigung der Störgröße „Alter“ eher zum Vorteil der PBT gerechnet werden.  
Das Tumorstadium war bei D'Amico 2003 durchgängig T1c, iPSA < 10; GS <7(3+4). Was gibt es da noch differenziert zu berücksichtigen?  
Unserer Meinung nach wird hier die Tendenz des IQWiG-Vorberichts deutlich, die vorhandenen Studien abzuqualifizieren, um letztlich zu dem Ergebnis zu gelangen, es sei „kein Nutzen nachweisbar.“
2. Endpunkt PSA-Rezidiv: Dieser ist ganz sicher sehr unterschiedlich gehandhabt und schwierig zu definieren, insbesondere bei PBT und PST. Im IQWiG-Bericht wird jedoch der PSA-Wert als Marker grundsätzlich in Frage gestellt, da dieser (wissenschaftlich einwandfrei) noch nicht erwiesen sei. Der PSA-Nadir und vor allem der Verlauf des PSA-Wertes nach einer Therapie sind jedoch wichtige Kriterien, die dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechen. Wir sehen in der Infragestellung des PSA-Wertes als Kontrollwert einen weiteren Beleg dafür, unter Berufung auf die reine Wissenschaft mit hoher Evidenz den derzeit praktisch einzig handhabbaren Kontrollwert und damit das Ergebnis der Studien insgesamt in Frage zu stellen.
3. Insgesamt ist nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG angesichts der Ergebnisse der vorgenannten Studien zu dem Schluss kommt, dass „im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben [...] keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie

22.10.2006

Seite 2 von 4

Fortsetzung der Stellungnahme des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.

gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vorliegen". Wir erkennen in diesen Studienergebnissen - zumindest in den Beobachtungszeiträumen - ausreichende Hinweise für eine Gleichwertigkeit (siehe auch HTA 10.1 Fazit 2).

### III. Das günstigere Nebenwirkungsspektrum der PBT

In der Diskussion der Ergebnisse (Kap. 6) beschreibt der Vorbericht des IQWiG „Vorteile für die Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie bei den Lebensqualitäts-Aspekten Sexualität und Harninkontinenz.“ Weiter heißt es: „Vermutlich liegen die beobachteten Unterschiede auch in einer relevanten Größenordnung.“

Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, dass

1. das Risiko der Seeds-Auswanderung unseres Erachtens überbewertet wird. Es handelt sich – zumindest bei Auswanderung mit Lungenembolisation – um Einzelfälle. Ausserdem werden heute bereits verkettete Seeds (Strands) verwendet, bei denen das Risiko einer Auswanderung nicht gegeben ist. Im Falle der Zulassung der PBT könnten diese verketteten Seeds ggf. auch vorgeschrieben werden.
2. auf Seite 83 des Vorberichts behauptet wird, „das mögliche Schadenspotential der Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen könne aus den dem vorliegenden Bericht zu Grunde gelegten vergleichenden Studien nicht abgeschätzt werden [...]“. Weiter heißt es, „ein sehr ausführlicher HTA-Bericht der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung kommt zu dem gleichen Schluss.“ Tatsächlich kommt der genannte HTA-Bericht „Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ (Stand 29.10.2005) jedoch zu einem ganz anderen Schluss. So heißt es in Kap. 10.2 („Empfehlungen“): „Für den Fall, dass die RP als mögliche Behandlung nicht in Frage kommt, muss eine Entscheidung über die Anwendung alternativer Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz getroffen werden. Bei dieser Konstellation erschien es evidenzbasiert nicht vertretbar, die PBT angesichts der Vergleichbarkeit von Evaluationsstand und Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation zu Gunsten der EBRT (external beam radiation therapy) als aktive Therapieoption auszuschließen.“
3. das IQWiG auf Seite 84 im Fazit des Vorbericht zu der Schlussfolgerung kommt, dass „die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich der Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz des Therapieverfahrens nicht ausreichen [...], da ein möglicher Schaden bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann.“ Die Berufung auf ein nicht abschätzbares Schadenspotential erscheint in diesem Zusammenhang als vorgeschobenes - um nicht zu sagen: dramatisierendes - Argument, da die eingeschlossenen Studien gerade nicht zeigen, dass die PBT mit einem gravierenden Schadenspotential verbunden ist (siehe auch oben, Punkt III.1)

22.10.2006

Seite 3 von 4

#### IV. Resümee

Während der HTA-Bericht der BÄK/KBV die reale Studienlage anerkennt und auf Basis einer unseres Erachtens ausreichenden Evidenz eine konkrete Empfehlung abgibt - PBT als Therapieoption neben PST, wenn RP nicht möglich oder abgelehnt - erkennen die Verfasser des IQWiG-Vorberichts die reale Studienlage nur in der Diskussion an, können sich aber in ihrem Fazit nicht von ihrem Anspruch auf höchste Evidenz lösen und empfehlen die Durchführung weiterer aussagekräftiger Studien. Dies ist vor dem Hintergrund der gescheiterten SPIRIT-Studie jedoch kaum praktikabel, da - wie ja auch in dem Vorbericht selbst ausgeführt wird - die Ergebnisse einer solchen Untersuchung, falls sich das erforderliche Patientenkollektiv überhaupt rekrutieren ließe, nach frühestens 10 Jahren zur Verfügung stünden. In Anbetracht der bereits vorfindlichen Datenlage (die im Übrigen weitaus besser ist als bei einigen anderen Therapieoptionen) und der hieraus ersichtlichen Vorteile der PBT erscheint die Durchführung weiterer Studien vor einer abschließenden Entscheidung über die Aufnahme der PBT in den Leistungskatalog der GKV'en nicht zuletzt ethisch unvertretbar.

Der Abschlußbericht des IQWiG zur Brachytherapie sollte daher auf Basis der aktuell verfügbaren Studien überarbeitet werden, wobei folgenden Aspekten ein größeres Gewicht bzw. eine größere Bedeutung, als dies im Vorbericht der Fall ist, beizumessen ist:

1. Es ist zu berücksichtigen und auch im Fazit zu würdigen, dass auch für die etablierten Verfahren - mit nur einer Ausnahme: RP gegenüber „watchful waiting“ - keine prospektiv randomisierten Studien zur Verfügung stehen.
2. Die ausgewerteten Studien zeigen, dass beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zumindest im Beobachtungszeitraum eine Gleichwertigkeit zwischen PBT, RP und PST in der Tendenz festgestellt werden kann. Zumindest ist keine signifikante Unterlegenheit der PBT erkennbar.
3. Der Umstand, dass die zur Verfügung stehende Datenlage die Vorteile der PBT beim Nebenwirkungsprofil eindeutig belegt, sollte bei der Empfehlung zur Vorgehensweise mit der angemessenen Priorität Berücksichtigung finden.

Stellungnahme von Dr. Machtens

Anlage 3

zum KGNW-Rundschreiben Nr. 309/2006 vom 02.10.2006

INGEGANGEN 23. Okt. 2006



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

--

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden</b>	
1.	<b>Dr. med Stefan Machter</b> Chefarzt der Urologischen Klinik Marienkrankenhaus gGmbH 51465 Bergisch Gladbach Tel. 0 22 02 / 9 38-23 10
2.	<b>Dr. med Stefan Machtens</b> Chefarzt der Urologischen Klinik Marienkrankenhaus gGmbH 51465 Bergisch Gladbach Tel. 0 22 02 / 9 38-23 10
3.	

<b>Kontaktdaten</b>
<b>Name:</b>
<b>Institution:</b>
<b>Anschrift:</b>
<b>Tel.-/Fax-Nr.:</b>
<b>E-Mail-Adresse:</b> <i>stefan.machtens@mkh-bgl.de</i>

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Machtens



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

*Bojsa & Redlbad,*  
Ort/Datum *20.10.2006*

  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift 1  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Machtens

**Stellungnahme zum vorläufigen Bericht:**

**IQWiG. Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Vorbericht N04/02.**

**Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);  
September 2006**

Im September 2006 stellt das IQWiG den vorläufigen Bericht zur Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom im Vergleich zum operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens vor.

In dem 145 Seiten umfassenden Bericht werden im Rahmen einer aufwendigen Literaturrecherche Studien untersucht, die vergleichende Daten zum therapeutischen Nutzen und zum Nebenwirkungsspektrum der verschiedenen Therapieoptionen beim Prostatakarzinom liefern.

Dabei erscheinen die methodischen Erläuterungen zur Auswahl und die Auswertungen der untersuchten Studien transparent. Es erscheint nachvollziehbar, warum nur elf der untersuchten Studien zum Wirksamkeitsnachweis der interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Therapieformen Berücksichtigung fanden.

Dabei wird korrekterweise auf das Fehlen prospektiv randomisierter Untersuchungen zum Vergleich der interstitiellen Brachytherapie mit anderen Therapieformen beim lokalisierten Prostatakarzinom hingewiesen. Gleichzeitig wird unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus der SPIRIT Untersuchung darauf hingewiesen, dass auch in naher Zukunft nicht mit einer erfolgreichen Initiierung einer solchen Studie zu rechnen ist und somit eine Evidenzstufe I für diese Fragestellung längerfristig unwahrscheinlich bleibt. Die abschließende Forderung nach diesen randomisierten Studien am Schluß des Berichts erscheint aus diesem Grunde paradox und nicht realisierbar.

Umso überraschender fällt dann aber das Resümee der Diskussion und des Fazits des Berichtes aus.

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Machtens

Auf Seite 83 ist zu lesen: „... , sodass die offenbar rasche,unkontrollierte Verbreitung der Methode in der Versorgung bedenklich erscheint.“

Auf Seite 84 wird das Fazit gezogen: „Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokalbegrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus.“

Während auf den vorherigen Seiten gut herausgearbeitet wurde, dass auch für die anderen Therapieformen und hier insbesondere für die externe Strahlentherapie valide Daten zum vergleichenden Nutzen fehlen, wird dieses in der Diskussion und beim Fazit unverständlicherweise vernachlässigt. Es wäre hier unbedingt ein Absatz gefordert, der die unzureichende Evidenzlage im Nutznachweis auch der anderen Therapieformen noch einmal herausarbeitet. Wichtig wäre u.a. auch der Hinweis, dass die mehrfach zitierte Studie von Bill-Axelsson und Mitarbeitern einen Überlebensvorteil für operierte Patienten mit Prostatakarzinomen gegenüber Patienten mit expektativem Vorgehen nur für Patienten <65 Jahren nachgewiesen hat und dieses die einzige prospektive randomisierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis der Operation gegenüber anderen Therapieoptionen ist. Zwar wurde dieses Ergebnis nur durch eine Subgruppenanalyse ermittelt, die statistisch durch die geringe Größe der Subgruppen eingeschränkt blieb und die Studie in der Anlage keine ausreichende Power für eine Subgruppenanalyse hatte. Dennoch sind durchaus Zweifel an der Überlegenheit der radikalen Operation gegenüber dem expektativen Vorgehen bei Patienten >65Jahren angebracht, zumal nicht weniger als 190/347 Patienten in der operierten Gruppe und 182/348 expektativ therapierte Patienten älter als 65 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie waren.

Schwerwiegender wiegt sicherlich noch die Tatsache, dass ein erheblicher Teil der eingeschlossenen Patienten nicht an einem lokalisiert wachsenden sondern an einem lokal fortgeschritten wachsenden Prostatakarzinom litten. So zeigten fast 50% der eingeschlossenen Patienten bei Studieneinschluss einen Serum-PSA Wert von >10ng/ml, 75% ein T2 Stadium und 5% eine Gleason-Summe von 8-10. [1]

Somit muß ein erheblicher Teil der Patienten bereits an einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom erkrankt gewesen sein. Dieses lässt sich aus modernen Normogrammen ablesen.[2]

Damit ist die gesamte Studie in ihren Ergebnissen fragwürdig, da es sich unter heutigen Gesichtspunkten nicht um Patienten mit frühen Prostatakarzinome handelte, die untersucht

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Machtens

wurden, wie es der falsche Titel der Arbeit suggeriert. Diese von G.Sonpavde vorgetragene Kritik wird von den Autoren auch akzeptiert. So schreiben sie: „We agree with Sonpavde that because we do not know exactly how our results translate to the early cancers detected today, our results present a difficulty in clinical decision making as we pointed out in our paper.“[3]

Damit hätte sich die Operation nur bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen überlegen gezeigt und eine Aussage zu Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen ist anhand dieser Studie nicht möglich.

Weiterhin fehlen in dieser einzigen prospektiven Studie zum Wirksamkeitsnachweis der radikalen Prostatektomie die strahlentherapeutischen Vergleichsarme.

Zusammenfassend muß damit festgestellt werden, dass diese einzige prospektiv randomisierte Untersuchung die Operation als „Gold-Standard“ für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht definiert.

Es fehlt für eine ausgewogene Abwägung eine genaue Darstellung der vergleichenden Evidenzlage für den Wirksamkeitsnachweis der s.g. etablierten Therapieformen. Dabei würde schnell deutlich, dass die in diesem Bericht korrekterweise sehr streng angelegten Kriterien zur Beurteilung der Evidenzlage beim vergleichenden Wirksamkeitsnachweis der LDR Brachytherapie dazu führen würde, dass auch die diesbezügliche Evidenzlage zur radikalen Prostatektomie und zur externen Strahlentherapie sowie zum expektativen Management absolut unzureichend ist.

Dieses erkennend, hätte auch dieser Bericht konsequent die Evidenzlage auf einem niedrigeren Niveau untersuchen müssen so wie es im mehrfach zitierten HTA Bericht praktiziert wurde, der im Auftrag der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung erstellt wurde und im November 2005 im Deutschen Ärzteblatt publiziert wurde.

In diesem Bericht wird als Empfehlung formuliert:

„Für den Fall, dass die radikale Prostatektomie als mögliche Behandlung nicht in Frage kommt, muss eine Entscheidung über die Anwendung alternativer Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der derzeit vorliegenden qualitativ besten Evidenz getroffen werden. Bei dieser Konstellation erschiene es evidenzbasiert nicht vertretbar, die PBT (permanente Brachytherapie) angesichts der Vergleichbarkeit von Evaluationsstand und Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation zu Gunsten der EBRT (externen Radiotherapie) als aktive Therapieoption auszuschließen.“

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Machtens

Als Fazit ist bezüglich des vorliegenden Vorberichts N04/02 festzustellen:

1. Die fehlende kritische Darstellung der Evidenzlage im vergleichenden Wirksamkeitsnachweis für die operative Therapie und die externe Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms läßt eine ausgewogene Beurteilung und Einordnung der Wirksamkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie nicht zu.
2. Die fehlende kritische Darstellung der Evidenzlage in der vergleichenden Nebenwirkungs- und Lebensqualitätsdokumentation für die operative Therapie und die externe Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms macht eine vergleichende Einordnung der permanenten interstitiellen Brachytherapie auch für diese Fragestellung unmöglich.
3. Die prospektiv randomisierte Studie der Scandinavian Prostate Cancer Group Study No.4 ist nicht geeignet, um die radikale Prostatektomie als „Gold Standard“ für die Therapie des frühen, lokalisierten Prostatakarzinoms bei Patienten, die heute diagnostiziert werden, zu definieren.

Zusammenfassend muß gefordert werden, dass der Bericht in der jetzigen Form erheblich überarbeitet werden sollte. Da zu erwarten ist, dass dieser Bericht die Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuß sein wird, um u.a. über die Kostenerstattung der interstitiellen Brachytherapie zu entscheiden, kann dieses erst erfolgen, wenn die Evidenzlage für die alternativen Therapieformen in gleicher kritischer Form zur Darstellung gebracht worden ist. Eine zur Zeit praktizierte Kostenerstattung für Therapieformen mit gleich niedrigem oder niedrigerem Evidenzlevel im Nutznachweis (z.B.HDR-Brachytherapie oder EBRT) bei evtl. Verweigerung derselben für die permanente interstitielle Brachytherapie erscheint wissenschaftlich und klinisch inakzeptabel.

[1] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005;352;19:1977-1984

[2] Partin AW, Mangold LA, LammDM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001;58:843-848

[3] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Johansson JE: N Engl J Med 2005;353;12:1299-1300

Stellungnahme von Dr Kahmann, Dr. Henkel, Praxis für Urologie



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
1. Dr. med. FRANK KAHMANN ; FACHARZT FÜR UROLOGIE
2. Dr. med. Thomas HENKEL ; FACHARZT FÜR UROLOGIE
3.

Kontaktdaten
Name: Dr. med. FRANK KAHMANN
Institution: PRAXIS FÜR UROLOGIE
Anschrift: BRITZER DAMM 63, 12347 BERLIN
Tel./Fax-Nr.: 030 - 606 40 26   030 - 606 8838
E-Mail-Adresse: dr.kahmann@t-online.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr Kahmann, Dr. Henkel, Praxis für Urologie



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für alle **Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

*Behr, 21. 10. 2006*  
Ort/Datum

*[Signature]*  
Unterschrift 1

*[Signature]*  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

EINGEGANGEN 23. Okt. 2006

Dres. med. Henkel und Kahmann  
Fachärzte für Urologie  
Britzer Damm 63

12347 Berlin

**Dres. med. Henkel / Kahmann**

### **Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Brachytherapie mit Seeds beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Die Brachytherapie mit Seeds ist in vielen Ländern – allen voran in den USA- seit über 10 Jahren eine Standardtherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben der Radikaloperation und der externen Bestrahlung. In den USA wurden, statistischen Angaben zufolge, im letzten Jahr erstmals mehr Brachytherapien als Radikaloperationen durchgeführt.

Das IQWiG wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, eine Methodenbewertung der Brachytherapie durch zu führen. Vergleichbare Aufträge wurden schon in großer Zahl von anderen nationalen Gesundheitssystemen ausgegeben und abgeschlossen. Auf diese Ergebnisse wird in dem Vorbericht des IQWiG nicht eingegangen. Von der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung wurde ein sog. HTA (health technology assesment) Gutachten erstellt, das abschließend zum Urteil kommt, dass die Brachytherapie durchgeführt werden kann, falls medizinische Gründe gegen eine Radikaloperation sprechen oder falls der Patient eine Radikaloperation ablehnt und eine Brachytherapie wünscht.

Eine Vielzahl von HTA Gutachten (z.B. Australien, Norwegen u.a.) haben die Empfehlung zur Erstattung der Brachytherapie gegeben. Auch der NICE Bericht in England hat diese Empfehlung ausgesprochen.

Andere wie z.B. die Schweiz konnten keine Empfehlung aussprechen und haben die Bewertung der Methode zurückgestellt und die Durchführung einer Studie gefordert. Diese Studie wurde in der Schweiz begonnen, ist prospektiv angelegt, jedoch wird nur von der die Studie leitenden Stelle in St. Gallen die Vergleichsgruppe der Patienten, die mittels Radikaloperation therapiert werden, gestellt. Insofern wird die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt sein.

Der Bericht des IQWiG geht leider nur sehr kurz auf die Tatsache ein, dass es für die so genannten „anerkannten“ Therapieformen ebenfalls keine Untersuchungen mit hoher Evidenzstufe gibt. Der Bericht zitiert lediglich eine einzige Studie, die einen minimalen Überlebensvorteil der Radikaloperation gegenüber dem „watchful waiting“ zeigt. Insofern ist der Vergleich der Brachytherapie mit der Radikaloperation von vorne herein gerade im Bezug auf das Überleben fraglich.

Dres. med. Henkel / Kahmann Britzer Damm 63 12347 Berlin Tel.: 030-606 40 26 Fax: 030-606 88 38  
[www.brachytherapie.de](http://www.brachytherapie.de) Bankverbindung: Dt. Apotheker und Ärztebank Duisburg (BLZ 350 606 32), Kto.Nr. 000.467.3042

Oktober 21, 2006  
Page 2

Das IQWiG konnte nach Evaluierung der vorliegenden Studien kein Statement zum Vergleich der Brachytherapie mit der Radikaloperation geben, wobei die Selektion der zugelassenen Studien sehr subjektiv war, valide Daten nicht berücksichtigt wurden und die Gründe der Ablehnung dieser Studien nur unzureichend dargestellt wurden. Andere Daten wie z.B. die Arbeit von Borchers et al wurde aufgenommen, obwohl diese in den meisten anderen internationalen Gutachten (z.B. Australien) als schlechte Evidenz abgelehnt wurde. Es stellt sich hier die Frage, ob bei der Auswahl der Studien nicht nur Evidenz eine Rolle spielte oder ob subjektive Kriterien einen Einfluss hatten.

Das IQWiG konnte weder eine Überlegenheit noch Unterlegenheit der Brachytherapie feststellen. Es konnte sogar eine Gleichwertigkeit der Methoden nicht feststellen. Insofern muss postuliert werden, dass das IQWiG derzeit keine abschließende Bewertung der Methode abgeben kann. Logischerweise ist damit auch **keine Negativbewertung** der Brachytherapie als Therapiemethode möglich.

Aus diesem Grund muss beantragt werden, die Methodenbewertung zunächst zurück zu stellen bis bessere und valide Daten vorliegen. Eine vergleichbare Rückstellung der Methodenbewertung wurde zuletzt bei der Bewertung der Protonentherapie ausgesprochen. Hier war die Studienlage deutlich schlechter als bei der Brachytherapie.

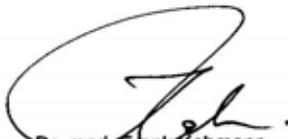
Es bleibt zu untersuchen, ob die Daten zur Brachytherapie in absehbarer Zeit durch die internationalen Gruppen geliefert werden können oder ob eine nationale Studie zur Beschaffung dieser Daten notwendig wird, wie es die Schweiz vollzieht.

Da der Versuch einer prospektiven, randomisierten Studie selbst in dem studienfreundlichen Umfeld der USA nicht möglich war (Abbruch der sog. SPIRIT Studie, da sich die Patienten nicht randomisieren ließen) muss über eine prospektiv, nicht randomisierte Studie zum Vergleich der Brachytherapie mit der Radikaloperation und ggf. der externen Bestrahlung sowie der Active Surveillance nachgedacht werden.

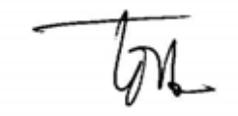
Eine so angelegte Studie zum Vergleich der Brachytherapie mit der Radikaloperation wurde in Frankreich initiiert. Die Gruppe um Catherine Buron wurde bereits im Vorbericht des IQWiG erwähnt. Uns liegt eine Vorabversion der Nachfolgearbeit dieser Gruppe mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren vor, die zur Publikation im „Red Journal“ eingereicht wurde. Hier zeigt sich nach 2 Jahren eine Vergleichbarkeit der allgemeinen Lebensqualität der Patienten mit Vorteilen im Verlauf für die Brachytherapie in den ersten 6 Monaten und zugunsten der Radikaloperation im weiteren Verlauf bis 2 Jahre. Es zeigen sich bessere Ergebnisse bezüglich der Inkontinenz und der Sexualfunktion zugunsten der Brachytherapie im gesamten Verlauf. Die Kosten für beide Verfahren waren gleich.

Wie die französische Arbeit zeigt sind Toxizitätsdaten bei entsprechendem Studiendesign nach ca. 2-3 Jahren zu erwarten. Daten zum Vergleich von Überlebenszeiten sind auch bei großen Patientenzahlen erst nach mindestens 5 Jahren aussagekräftig.

**Insofern muss abschließend eine Aussetzung der Methodenbewertung bis mindestens 2010 gefordert werden. Wir möchten bitten, dies bei der Empfehlung des IQWiG an den Gemeinsamen Bundesausschuss zu berücksichtigen.**



Dr. med. Frank Kahmann



Dr. med. Thomas Henkel

Stellungnahme von Dr. Küster, nephrologisches Zentrum Niedersachsen

Seite 2 von 7

26/10 2006 12:20 FAX

001



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

1.	<b>Dr. med. Jens Küster</b> Arzt für Urologie Ltd. Arzt d. Abt. f. Urologie u. Nierentransplantation 34386 Hann. Münden Vogelsang 105 - Telefon 0551 996-0
2.	
3.	

Name:	<i>Dr. Jens Küster</i> <small>Arztambulanz</small>
Institution:	Gesundheitsdienste gGmbH Nephrologisches Zentrum Niedersachsen
Anschrift:	Vogelsang 105 - 34386 Hann. Münden Postfach - 34334 Hann. Münden
Tel./Fax-Nr.:	05541-996 326 <small>Telefon 055 41/996-0 - Fax 055 41/996-332</small> <i>Fax 05541-996391</i>
E-Mail-Adresse:	<i>j.kuester@awogsd.de / i.black@awogsd.de</i>

1.	Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2.	Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3.	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Formblatt zur Abgabe schriftlicher Stellungnahmen; Version 5, Stand: 06/2006

26.10.2006

26/10 2006 12:20 FAX

002



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissens zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.
  - Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist von allen Stellungnehmenden unterschrieben.
  - Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

*Hann. Münden 27.10.06*  
Ort/Datum

Unterschrift 1

**Dr. med. Jens Küster**  
Arzt für Urologie  
Ltd. Arzt d. Abt. f. Urologie  
u. Nierentransplantation  
34346 Hann. Münden  
Wegesang 105 · Telefon 5541 995-0

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

26.10.2006

23/10 2006 14:40 FAX 001



## Nephrologisches Zentrum Niedersachsen

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschulen Hannover

- Innere Medizin / Nephrologie
- Dialyse
- **Urologie / Nierentransplantation**
- Gefäßchirurgie
- Anästhesiologie / Intensivmedizin

**Leitender Arzt:**  
Dr. med. J. Küster  
Vogelsang 105 · 34346 Hann. Münden  
Tel.: 055 41-996-326  
Fax: 055 41-996-391  
Internet: www.awogsd.de

Nephrologisches Zentrum Niedersachsen · Postfach · 34334 Hann. Münden

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln**

Dr.Kü/bl 23.10.2006

**Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostata-Karzinom.  
Vorbericht N04/02.  
Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);  
September 2006**

**Stellungnahme zum vorläufigen Bericht.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich als Anwender der Brachytherapie zu Ihrem o.g. Bericht Stellung nehmen.

In Ihrem Fazit führen Sie aus, dass eine Aussage bezüglich der Brachytherapie weder zu einem möglichen Nutzen bzw. zu einem Schaden durch die Brachytherapie noch zu einer Gleichwertigkeit im Hinblick auf die untersuchten Patienten relevanten Therapieziele nicht zu treffen ist. Sie warnen vor einer offenbar raschen und unkontrollierten Verbreitung der Methode, die in Ihren Augen bedenklich erscheint.

Die Problematik der Literaturrecherche mit unterschiedlichem Evidenzlevel bzw. den fehlenden prospektiv randomisierten Studien wurde von anderen Kollegen ausreichend diskutiert.

Die permanente Brachytherapie wird als kuratives Therapieverfahren bei lokal begrenztem Prostata-Karzinom angesehen.

Ich denke, dass es in diesem Zusammenhang wichtig ist, dass auf die Patientenselektion noch einmal einzugehen ist. In unserem Hause halten wir uns an die weltweit akzeptierten Leitlinien, die vorschreiben, dass der PSA-Wert nicht über 10 ng/ml betragen darf, Gleason Score maximal 6, Prostataavolumen ca. 50 cm<sup>3</sup>, eine Stanze auf einer Seite nur betroffen. Wir haben mittlerweile 50 Patienten therapiert, die alle diese Kriterien erfüllten.

Arbeitswohlfahrt Gesundheitsdienste gGmbH · Bankverbindung: Nord LB Hannover · Kto.-Nr. 101 424 018 · BLZ 250 500 00  
Sitz und Gerichtsstand der gGmbH ist Hannover · Registergericht ist Hannover · HRB 54478  
Aufsichtsratsvorsitzender: Dipl. Ing. Axel Plaus · Geschäftsführer: Dipl. Volkswirt Volker Benicke



23/10 2006 14:40 FAX

002

Die Nachbeobachtungszeit ist sicherlich noch nicht ausreichend lang, um hier valide Daten zu erstellen. Aus unserer Beobachtung heraus hat sich bei einigen Patienten, die vor knapp vor 2 Jahren therapiert wurden, ein PSA-Nadir ergeben, ein PSA-Rezidiv ist bisher nicht eingetreten.

Im Rahmen unserer Auswahl wird jeder Patient sorgfältig über die bestehenden Therapieoptionen (radikale Prostatovesikulektomie), externe Strahlentherapie, permanente Brachytherapie sowie watchfull waiting aufgeklärt. Eine Berücksichtigung findet ebenfalls das Lebensalter des Patienten, ebenso der Behandlungswunsch des Patienten, sofern er medizinisch zu verantworten ist. Seitens des Prostata-Karzinoms hat sich meiner Ansicht nach in den letzten zehn Jahren ein Paradigmenwechsel ergeben. Wurde vor zehn Jahren noch in annähernd allen diagnostizierten Prostata-Karzinomfällen, sofern seitens des Patienten keine Kontraindikationen vorlagen, die radikale Prostatovesikulektomie favorisiert. Die nervschonende Variante hat sich im Laufe der Jahre etabliert, so dass die diesbezüglichen Nebenwirkungen etwas reduziert werden konnten.

In den letzten Jahren ist zunehmend die Diskussion in Gang gekommen, inwieweit eine Übertherapie bei einzelnen Patienten vorliegt. Geht man nach Literatur davon aus, dass etwa ein Drittel der über 50-jährigen Patienten ein occultes Prostata-Karzinom in sich tragen und von diesen wiederum nur ca. 20 % an einem Prostata-Karzinom erkranken, von denen wiederum nur ca. 2 % an einem Prostata-Karzinom versterben, so ist dieser Gedankengang durchaus nachzuvollziehen.

Mit D'Amico habe ich mich im Februar d.J. in Puerto Rico über die Situation in den USA unterhalten. D'Amico berichtet, dass in den letzten Jahren das Prostata-Karzinom immer häufiger im Frühstadium diagnostiziert wird, häufig liegt ein lokal begrenzter Tumorbefund vor. Nach seinen Aussagen ist die Brachytherapie eine eindeutige Therapiealternative zu den anderen Behandlungsverfahren, wobei er allerdings die Einschränkung macht, dass bei Patienten unter 60 Jahren eher die radikale Prostatovesikulektomie zu befürworten sei. Seiner Ansicht nach ist noch unklar, welche möglichen Komplikationen als Folge der lokalen Strahleneinwirkung nach 20 Jahren auftreten (Blase, Darm). Bei der richtigen Patientenselektion ist das PSA rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren für die permanente Brachytherapie sogar in einem leichten Vorteil gegenüber der radikalen Prostatovesikulektomie. Nach 7 Jahren sind die Ergebnisse ungefähr gleich (veröffentlicht 2003). Nach Aussage von D'Amico ist es in den USA so, dass sich die 3 Behandlungsalternativen (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie sowie permanente Brachytherapie) zu etwa gleichen Anteilen auf die Patienten verteilen.

Aus Sicht des Anwenders denke ich, dass die Brachytherapie sich in Deutschland etabliert hat. Viele Patienten fragen nach dieser Therapieoption. Es liegt nun an den Therapeuten, eine richtige Patientenselektion durchzuführen.

Es wäre wünschenswert, wenn das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen die Realität in Deutschland anerkennen würde. Die reale Studienlage hat im HTA-Bericht der BÄK/KBV die reale Studienlage anerkannt und auf Basis ausreichender Evidenz eine konkrete Empfehlung gegeben: "Die Brachytherapie ist eine Therapieoption neben der perkutanen Strahlentherapie, wenn eine radikale Prostatektomie nicht möglich oder abgelehnt wird." Die Verfasser des IQWiG-Berichtes fordern nun prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der interstitiellen Brachytherapie mit anderen Therapieoptionen, um ein Evidenzlevel 1 zu erreichen. Sofern sich ein solches Patientenkollektiv überhaupt rekrutieren ließe, wären realistisch Auswertungen der Datenlage frühestens nach 10 Jahren durchführbar.

2

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Küster, nephrologisches Zentrum Niedersachsen

23/10 2006 14:41 FAX

003

Aus meiner Sicht wäre es realistisch, wenn sich das IQWiG näher am HTA-Bericht der Bundesärztekammer orientieren würde. Eine ausgiebige kontroverse Diskussion mit den beteiligten Experten der Brachytherapie sollte fortgesetzt werden.

Mit freundlichem Gruß



(Dr. med. Jens Küster)  
Ltd. Arzt d. Abt. Urologie u.  
Nierentransplantation

Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen Nordrhein



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingereicht am:

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dr. Zimmer MPH, Barbara                  Aktive Leiterin beim KC Onkologie, MDK Nordrhein                  Fachärztin für interne Medizin, Hämatologie / Intern. Onkologie, Sozialmedizin</li> <li>2.</li> <li>3.</li> </ol>

<b>Kontakt Daten</b>
<b>Name:</b> Dr. Barbara Zimmer MPH <b>Institution:</b> KC Onkologie, MDK Nordrhein <b>Anschrift:</b> Bismarckstr. 43, 40210 Düsseldorf <b>Tel./Fax-Nr.:</b> 0211 - 1382 451/452 Fax: 0211 - 1382 461 <b>E-Mail-Adresse:</b> info@kc.onkologie.de

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien</li> <li>2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht</li> <li>3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)</li> </ol>

Fortsetzung der Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen Nordrhein



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissens zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.
- Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt. *Zitat: Pehfeldt et al, 1997 Studie liegt dem IQWiG vor*
- Die Stellungnahme ist von allen Stellungnehmenden unterschrieben.
- Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Düsseldorf, 23.10.06  
Ort/Datum

*Rimm*  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3



Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein  
Geschäftsführung: W. Machnik, PD Dr. med. H.P. Buszello

MDK Nordrhein • KC Onkologie • Postfach 10 37 44 • 40028 Düsseldorf

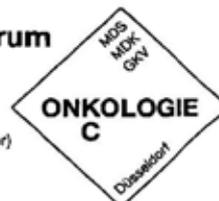
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
Im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht N04/02 –  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27

## Kompetenz Centrum Onkologie

Prof. Dr. med. A. Heyll (Leiter)  
Dr. med. K.-P. Thiele (stellv. Leiter)  
Dr. med. B. Zimmer MPH  
Dr. med. H. Schäfer

Postanschrift: Postfach 10 37 44  
40028 Düsseldorf  
Hausanschrift: Bismarckstr. 43  
40210 Düsseldorf

Telefon: 02 11 / 13 82 - 451, - 452  
Telefax: 02 11 / 13 82 - 451  
E-Mail: [Info@kconkologie.de](mailto:Info@kconkologie.de)  
Internet: [www.kconkologie.de](http://www.kconkologie.de)



Ihr(e) Zeichen / Nachricht vom	Unsere E-Nummer	Unser Zeichen	Auskunft erteilt	Datum
		260.03 ZU/	Dr. Zimmer MPH	20.10.2006

**Stellungnahme zum Vorbericht des  
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“  
Auftrag N04/02; Version 1.0; Stand: 18.09.2006**

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezüglich des Vorberichts zum Auftrag N04/02 (Version 1.0; Stand: 18.09.2006) „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ sind folgende Anmerkungen zu machen:

- Gemäß des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21.12.2004 war eine Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie (BT) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom durch das IQWiG erbeten.  
Im Berichtsplan des IQWiG zum Auftrag (Version 1.0; Stand: 22.11.2005) wird als Ziel der Untersuchung die vergleichende Nutzenbewertung des interstitiellen (LDL-) Brachytherapieverfahrens bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Abwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele festgehalten. Angesichts der genannten etablierten Therapieverfahren (Operation, externe Bestrahlung) stellt sich bei Brachytherapie (BT) in besonderem Maße die Frage, ob durch Einführung dieser Behandlungsmethode in die GKV-finanzierte Versorgung medizinische Qualität oder Wirtschaftlichkeit der Versorgung verbessert werden können. Sowohl für vertragsärztliche (§ 135 SGB V) als auch stationäre (§ 137c SGB V) ist vom G-BA zu bewerten, ob eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse notwendig ist. Es wird eine eindeutigere Bewertung der BT im Hinblick auf diese Anforderungen des SGB V im Abschnitt Fazit empfohlen.
- Der Berichtsplan des IQWiG legt als Ziel fest, auch substantiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen BT-Verfahrens untereinander zu vergleichen. Es wird geraten, anzugeben, warum dieser Aspekt nicht näher bewertet wurde.

Ergänzende Stellungnahme KC Onkologie 5196 / 2004

- Ergänzend sinnvoll erscheint die Angabe, warum Therapieverfahren, wie HIFU, Kryotherapie u. a., nicht in die vergleichende Bewertungen einbezogen worden waren.
- Derzeit gilt die radiale Prostatektomie als Goldstandard der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1-2) (randomisierter Phase-III-Studienbeleg bezüglich eines patientenrelevanten Nutzens gegenüber der abwartenden Kontrolle; Bill-Axelsson et al., 2005). Demgegenüber sind strahlentherapeutische Verfahren weniger gut belegt, so dass bei operablen Patienten mit lokal begrenztem, therapiebedürftigem Prostatakarzinom primär Prostatektomie anzustreben ist. Nur bei den Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die nicht für eine Operation in Frage kommen (bei Kontraindikationen, Komorbiditäten, ablehnender Patientenentscheidung u. a.), die aber einer wirksamen Therapie zugeführt werden sollen, stellt sich die Frage nach dem wirksamsten und sichersten strahlentherapeutischen Verfahren. In der vertragsärztlichen Versorgung wird die externe RT bereitgestellt. Im Fazit des Vorberichtes ist festgehalten, dass keine Belege der Über-/Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der interstitiellen BT bezüglich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der externen RT bestehen. Die Vorteile der interstitiellen BT bezüglich bestimmter Lebensqualitätsparameter reichen für einen Einsatz des Therapieverfahrens nach Ansicht des IQWiG nicht aus. Wünschenswert wäre eine Stellungnahme im Fazit, ob anhand der vorliegenden Nutzenbewertungen dennoch Patientenkollektive denkbar sind, für die die interstitielle BT eine Option darstellen könnte.
- Bei der Beschreibung der Toxizität im Fazit sollten nicht nur mögliche Vorteile, sondern auch Nachteile der BT im Vergleich zur externen RT (z. B. höhere Rate an Harnröhrenstrikturen; vgl. Zelefsky, 1999) aufgeführt werden.
- Der Verweis auf die Notwendigkeit aussagefähiger Studien ist grundsätzlich zu unterstützen. Diese werden allerdings erst frühestens in Jahren aufschlussreich sein, so dass für die aktuelle Nutzenbewertung entsprechende Ergänzungen sinnvoll erscheinen.
- *Korrekturvorschlag:* Zu diesem Sachverhalt ist im Vorbericht auf S. 55 der Verweis auf die Publikation von Sharkey et al., 2005 eingefügt, wobei in dieser Studie allerdings die Prostatektomie (und nicht die RT) als Vergleichsintervention gewählt wurde. Dieser Verweis erscheint daher hier nicht sachgerecht.
- In den Untersuchungen des IQWiG Bezug fehlen nähere Ausführungen zu den Entwicklungen und den verschiedenen technischen Varianten der BT bzw. den hohen methodischen, technischen und personellen Anforderungen an Durchführung und Betreuung (auch Nachbetreuung) der Patienten. In den Bewertungen des IQWiG sollte Stellung genommen werden zu Anforderungen in der Qualitätssicherung, wie auch zu den besonderen Voraussetzungen bzw. Gefährdungen gemäß der Strahlenschutzbestimmungen, wenn Anhaltspunkte für eine Einführung der BT als vertragsärztliche Leistung in die Versorgung bestehen und der G-BA beauftragt wird, nach § 135 bzw. § 136a SGB V Kriterien zur Qualitätssicherung zu formulieren.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Barbara Zimmer MPH  
Ärztin für innere Medizin  
Hämatologie und  
Internistische Onkologie  
Sozialmedizin

Stellungnahme von Dr. Huland, Dr. Haese



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
1. Prof. Dr. H. Huland, stellv. Direktor Klinische u. Poliklinische für Urologie
2. UMG, Martinistr. 72, 20246 Hamburg
3.

Kontaktdaten
<b>Name:</b>
<b>Institution:</b> S.O.
<b>Anschrift:</b>
<b>Tel./Fax-Nr.:</b> 040 - 42803-3442 / 2444
<b>E-Mail-Adresse:</b> huland@abe.uui-hamburg.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme Dr. Huland, Dr. Haese



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

H.H., H.H./cs  
Ort/Datum

Huland  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme Dr. Huland, Dr. Haese



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
<p>1. PD. Dr. med. Alexander Haese Oberarzt des Urologischen Ambulatoriums für Prostataerkrankungen</p> <p>2. UfG, Martinstor-52, 20246 Hamburg</p> <p>3.</p>

Kontaktdaten
<p><b>Name:</b> } S.O.</p> <p><b>Institution:</b> }</p> <p><b>Anschrift:</b> }</p> <p><b>Tel./Fax-Nr.:</b> 040-42803-3442 / 2449</p> <p><b>E-Mail-Adresse:</b> haese@uke.uni-hamburg.de</p>

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien</li> <li>2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht</li> <li>3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)</li> </ol>

Fortsetzung der Stellungnahme Dr. Huland, Dr. Haese



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

2/11/2006  
Ort/Datum

Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme Dr. Huland, Dr. Haese

Zunächst möchte ich die hohe Qualität der von Ihnen durchgeführten Literaturrecherche betonen. Nach meiner Kenntnis vermisste ich keine relevante Publikation die die von Ihnen vorgelegte vergleichende Nutzenbewertung der Seed-Implantation im Vergleich zur operativen Therapie, der externen Strahlentherapie und dem Kontrollierten Zuwarten bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ergänzen müsste.

Ebenfalls sehr stringent sind die von Ihnen ausgewählten Kriterien, die zum Ein- bzw. Ausschluß von Studien und Publikationen in die Nutzenbewertung geführt haben.

Aus meiner Sicht kann ich die von Ihnen aus der Literaturrecherche gezogenen Schlussfolgerungen wie folgt kommentieren:

1: Es fehlen randomisierte Studien, die die verschiedenen Therapieoptionen des klinisch lokalisierten Prostatakarzinomes sowohl bezüglich des krankheitsfreien Überlebens, als auch der krankheitsspezifischen und der Gesamtmortalität. Die einzige Studie, die bisher den Erfordernissen genügt ist die von Ihnen zitierte Studie aus Schweden (Holmberg, NEJM 2002, Bill-Axelsson NEJM, 2005) die für die radikale Prostatektomie ein verbessertes 10-Jahres-Überleben zugunsten der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur Gruppe mit kontrolliertem Abwarten zeigt.

Außer den oben genannten Aspekten fehlen für die auswertbare Studien zu nahezu allen anderen Gesichtspunkten der Therapie, insbesondere der posttherapeutischen Lebensqualität, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder der Dauer der Katheterisierung.

2: Insbesondere für das krankheitsfreie Überleben fehlen Langzeitdaten für die Seed-Therapie, das onkologische Outcome umfasst in der Regel weniger als 10 Jahre. Dieses steht im Gegensatz zu Daten der operativen Therapie, die Nachsorgezeiträume von über 25 Jahren sorgfältig dokumentiert umfasst.

3: Unter dem Aspekt der Lebensqualität muß auf die äußerst unterschiedlichen Therapieergebnisse von operativen „Centers of excellence“ im Vergleich zu Zentren mit geringerer operativer Erfahrung und weniger präziser Patientenselektion hingewiesen werden. Zentren mit großer operativer Erfahrung von mehreren Hundert sorgfältig selektierten Patienten pro Jahr, die darüber hinaus die beidseitig nervschonende radikale Prostatektomie anbieten können, werden sicher eine höhere Rate an postoperativer Potenz (Michl, JUrol 2006) und niedrigere Inkontinenzraten als die in viele Studien eingeflossenen Ergebnisse von Zentren mit geringerer operativer Erfahrung aufweisen. In vielen Studien die Aspekte der Lebensqualität (Potenz, Kontinenz, Enddarm, obstruktive Miktion) vergleichen fehlt der Verweis auf oder eine Subgruppenanalyse der Lebensqualität beidseits nervschonend operierter Patienten.

Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass dokumentiertes verlängertes Gesamtüberleben im Rahmen einer kontrollierten Studie bisher lediglich für die radikale Prostatektomie nachgewiesen wurde. Die sehr rasche Verbreitung der Seed-Therapie, insbesondere auch bei Patienten, die nicht die für die Therapie geforderten Kriterien (T1c-PCa, Gleason maximal 6, PSA kleiner 10ng/ml) entsprechend den Richtlinien urologischer Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Urologie, Amerikanische Urologengesellschaft) aufweisen ist meiner Ansicht nach als bedenklich zu werten.

Prof. Dr. H. Huland  
Arztlicher Direktor  
Urologische Klinik und Poliklinik  
Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf Martinistrasse 52  
20246 Hamburg

--  
PD Dr. Alexander Haese

Associated Professor of Urology  
Department of Urology  
University Clinic Hamburg-Eppendorf  
Martinistrasse 52

Stellungnahme der Firma Oncura GmbH

23 Okt 06 17:03

Juergen Schroeder

+ 49 2324 9020817

p. 1



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

--

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden</b>
1. SCHRÖDER, JÜRGEN 2. PROKURIST 3. VERTRIEBS DIREKTOR NORD EUROPA

<b>Kontaktdaten</b>
<b>Name:</b> JÜRGEN SCHRÖDER <b>Institution:</b> ONCURA GMBH <b>Anschrift:</b> 44575 CASTROP-RAUXEL ERNSTR. 16 <b>Tel./Fax-Nr.:</b> 02305 998815 <b>E-Mail-Adresse:</b> JÜRGEN.SCHROEDER@ONCURA.COM

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien 2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Oncura GmbH

23 Okt 06 17:04

Juergen Schroeder

+ 49 2324 9020817

p. 5



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Die Stellungnahme ist von **allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

TA-STROP. 22. 10. 2006  
Ort/Datum

prol. [Signature]  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Oncura GmbH



**Oncura GmbH Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Der vorliegende Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mittels Seedimplantation kommt zu dem Schluss, dass eine abschließende Beurteilung aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht möglich sei. Dabei wurde sehr gründlich recherchiert, aber eine Vielzahl von Studien wurden auf Grund formaler Kriterien a priori ausgeschlossen.

Eine Studie von Livartowski et al., die für das französische Gesundheitsministerium durchgeführt wurde, wurde wegen formaler Kriterien nicht berücksichtigt. Diese Studie hat inzwischen ihre Fortsetzung gefunden. Der Bericht dazu wird auf der diesjährigen ASTRO präsentiert und im ASTRO Band des Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics unter dem Titel "Brachytherapy versus Prostatectomy in Localized Prostate Cancer – Results of a French Multicenter Prospective Medico Economic Study" veröffentlicht. Der bereits revidierte Text befindet sich im Anhang. Wir bitten diesen im endgültigen Bericht zu berücksichtigen. In dieser Studie werden insbesondere auch die Gesamtkosten der jeweiligen Therapieformen gegenübergestellt.

Eine Kostenanalyse wurde auch im englischen HTA-Gutachten (Hummel et al., 2003) durchgeführt. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Brachytherapie unter der Annahme gleicher Wirksamkeit wie die radikale Prostatektomie kostengünstig ist verglichen mit der radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie, da die Nebenwirkungen und die Morbidität reduziert sind.

In anderen Ländern wurden ebenfalls Methodenbewertungen durchgeführt, in der Regel mit dem Resultat, dass die Seedimplantation positiv bewertet wurde, wobei die vom IQWiG ausgeschlossenen Studien bzw. systematischen Review-Arbeiten mitunter durchaus berücksichtigt wurden.

Exemplarisch seien hier die ausführlichen Studien aus England, „Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer“ des „National Institute For Clinical Excellence“ ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) und aus Australien „Brachytherapy for the treatment of prostate cancer“, MSAC application 1089 des "Medical Service Advisory Committee" ([www.msac.gov.au](http://www.msac.gov.au)) genannt.

Auch in den Guidelines der EORTC wird die transperineale Brachytherapie als eine sichere und wirksame Technik, die generell weniger als zwei Tage Krankenhausaufenthalt benötigt, bezeichnet (EORTC guidelines, S. 42).

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Oncura GmbH

Selbst das deutsche HTA Gutachten der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung kommt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage zu der Schlussfolgerung, dass

- die PBT (permanente Brachytherapie oder Seedimplantation) eine Therapieoption darstellt, wenn die radikale Prostatektomie oder „watchful waiting“ nicht in Frage kommen,
- die PBT eine Therapieoption in Abgrenzung zur EBRT unter Beachtung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relationen darstellt.

Da auch die Studienlage für die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie nicht dem hohen Maßstab des IQWiGs in seiner Bewertung der Seedimplantation entspricht, gibt es keine objektive Begründung dafür, warum diese Therapieformen als Referenz benutzt werden. Vielmehr sollten alle Therapieformen nach gleichen Kriterien miteinander verglichen werden.

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich vorhandene Veröffentlichungen zur Seedimplantation notwendigerweise auf mehrere Jahre zurückliegende Behandlungen stützen. Inzwischen hat sich die Implantationstechnik weiter entwickelt. Interaktive Planungstechniken mit optischer Kontrolle der Seedablage und entsprechend anhand der verbesserten Möglichkeiten optimierte Dosimetrieparameter sorgen heute dafür, dass eine optimale Dosisabdeckung der Prostata bei gleichzeitig verbesserter Schonung der Risikoorgane, Urethra und Rectum, erreicht wird. Hatten schon die bisherigen Studien gezeigt, dass die Brachytherapie eine gleichwertige Therapieform ist, so würde eine heute eine begonnene Studie aller Wahrscheinlichkeit nach noch bessere Ergebnisse für die Brachytherapie liefern.

Eine neu auf zu legende prospektive Studie, die alle Therapieformen unvoreingenommen und mit gleichen Maßstäben miteinander vergleicht, würde die Überlegenheit der Brachytherapie sicherlich bestätigen. Jedoch zeigen die Erfahrungen der kanadischen SPIRIT Studie, dass sich eine solche Studie nicht randomisieren lässt, da der mündige Patient sich die Entscheidung für seine Therapieform nicht abnehmen lässt.

Der Vorbericht des IQWiG scheint das Ergebnis akribischer wissenschaftlicher Arbeit zu sein. Leider basiert die Bewertung auf Postulaten, die nicht ausreichend oder gar nicht begründet werden. Die „etablierten“ Therapieformen werden als Referenz angeführt, obwohl die Studienlage deren Wirksamkeit nur geringfügig besser bzw. sogar schlechter belegt. Die Belege für die Standardtherapien entsprechen in keinem Fall den von dem IQWiG für die Seedimplantation geforderten Standards

Abschließend möchten wir noch einmal auf folgende Punkte hinweisen:

- Weltweit wurden bereits über 350.000 Patienten mit der Seedimplantation bei Prostatakrebs behandelt.
- In den USA und den meisten west-europäischen Ländern wird die Seedimplantation bei Prostatakrebs erstattet.
- Die Seedimplantation ist international als gleichwertige Therapieform bei Prostatakrebs anerkannt.

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Oncura GmbH

- Unter Berücksichtigung aller Kosten ist die Seedimplantation ähnlich aufwendig oder sogar günstiger als die Radikaloperation.

Nach all diesen Überlegungen beantragen wir, dass das IQWiG eine neue Nutzenbewertung durchführt, die alle Behandlungsformen nach gleichen Kriterien miteinander vergleicht. Dabei müssen die Kriterien und Maßstäbe möglichst objektiv von einem Gremium festgelegt, dessen Zusammensetzung frei von Interessenskonflikten ist. Ferner muss darauf bestanden werden, dass die beteiligten Personen genannt werden.

Weiterhin möchten wir empfehlen, alle Informationen zu berücksichtigen, also insbesondere auch ausländische Berichte, Empfehlungen, HTAs etc. einzubeziehen.

Sollte so immer noch keine aussagefähige Bewertung möglich sein, so ist zu überlegen, ob eine Neubewertung vorhandener Patientendaten für alle Therapieformen entsprechend den vom IQWiG zu definierenden, objektiven Kriterien im Rahmen einer retrospektiven Studie diese aussagekräftigen Ergebnisse liefern kann.

Eine letzte Möglichkeit stellt die Auflage einer prospektiven, aber nicht randomisierten Studie dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Studie mindestens fünf Jahre Nachbeobachtungsdauer benötigt, um aussagekräftige Ergebnisse über das Überleben zu liefern.

Während der Dauer einer retrospektiven oder prospektiven Studie müssen dann aber alle Therapieformen der Studie, was die Kostenerstattung betrifft, gleich behandelt werden, da sie alle gleichermaßen auf dem Prüfstand stehen.

Hochachtungsvoll



ppa. Jürgen H. Schröder  
Prokurist

Anlagen:

NICE-p251overview brachy

IPG132guidance

Datenblatt Echoseed OncuSeed

MSAC 1089 - Prostate\_Brachytherapy final report Nov\_05 received 09\_05\_06

Document 3- Revised manuscript Buron\_unmarked\_

Gemeinsame Stellungnahme des Bundesverbands Medizintechnik und der Firma Oncura GmbH



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden

1. Winkler, Olaf, Rektor Gesundheitssystem,
2. Barbara Scharl, Dr. rer. nat., Fachbereich Brachytherapie
- 3.

Kontaktdaten

Name: Olaf Winkler  
Institution: BVMed  
Anschrift: Reinhardtstr. 29b  
Tel./Fax-Nr.: 030-246255-26  
E-Mail-Adresse: Winkler@bvmec.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der gemeinsamen Stellungnahme des Bundesverbands Medizintechnik und der Firma Oncura GmbH



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.
  - Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist von allen Stellungnehmenden unterschrieben.
  - Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden <sup>keine</sup> ~~einzelnen~~ ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin 23.10.2006  
Ort/Datum

[Signature]  
Unterschrift 1

[Signature]  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der gemeinsamen Stellungnahme des Bundesverbands Medizintechnologie und der Firma Oncura GmbH

Anlage zur Stellungnahme Auftragsnummer N04/02 des BVMed

**Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Der vorliegende Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mittels Seedimplantation kommt zu dem Schluss, dass eine abschließende Beurteilung aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht möglich sei. Dabei wurde sehr gründlich recherchiert, aber eine Vielzahl von Studien wurden auf Grund formaler Kriterien a priori ausgeschlossen.

Eine Studie von Livartowski et al., die für das französische Gesundheitsministerium durchgeführt wurde, wurde wegen formaler Kriterien nicht berücksichtigt. Diese Studie hat inzwischen ihre Fortsetzung gefunden. Der Bericht dazu wird auf der diesjährigen ASTRO präsentiert und im ASTRO Band des Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics unter dem Titel "Brachytherapy versus Prostatectomy in Localized Prostate Cancer – Results of a French Multicenter Prospective Medico Economic Study" veröffentlicht. Der bereits revidierte Text befindet sich im Anhang. Wir bitten diesen im endgültigen Bericht zu berücksichtigen. In dieser Studie werden insbesondere auch die Gesamtkosten der jeweiligen Therapieformen gegenübergestellt.

Eine Kostenanalyse wurde auch im englischen HTA-Gutachten (Hummel et al., 2003) durchgeführt. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Brachytherapie unter der Annahme gleicher Wirksamkeit wie die radikale Prostatektomie kostengünstig ist verglichen mit der radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie, da die Nebenwirkungen und die Morbidität reduziert sind.

In anderen Ländern wurden ebenfalls Methodenbewertungen durchgeführt, in der Regel mit dem Resultat, dass die Seedimplantation positiv bewertet wurde, wobei die vom IQWiG ausgeschlossenen Studien bzw. systematischen Review-Arbeiten mitunter durchaus berücksichtigt wurden.

Exemplarisch seien hier die ausführlichen Studien aus England, "Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer" des "National Institute For Clinical Excellence" ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) und aus Australien "Brachytherapy for the treatment of prostate cancer", MSAC application 1089 des "Medical Service Advisory Committee" ([www.msac.gov.au](http://www.msac.gov.au)) genannt.

Auch in den Guidelines der EORTC wird die transperineale Brachytherapie als eine sichere und wirksame Technik, die generell weniger als zwei Tage Krankenhausaufenthalt benötigt, bezeichnet (EORTC guidelines, S. 42).

Selbst das deutsche HTA-Gutachten der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung kommt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage zu der Schlussfolgerung, dass

- die PBT (permanente Brachytherapie oder Seedimplantation) eine Therapieoption darstellt, wenn die radikale Prostatektomie oder "watchful waiting" nicht in Frage kommen,
- die PBT eine Therapieoption in Abgrenzung zur EBRT unter Beachtung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relationen darstellt.

Da auch die Studienlage für die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie nicht dem hohen Maßstab des IQWiGs in seiner Bewertung der Seedimplantation entspricht, gibt es keine objektive Begründung dafür, warum diese Therapieformen als Referenz benutzt werden. Vielmehr sollten alle Therapieformen nach gleichen Kriterien miteinander verglichen werden.

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich vorhandene Veröffentlichungen zur Seedimplantation notwendigerweise auf mehrere Jahre zurückliegende Behandlungen stützen. Inzwischen hat sich die Implantationstechnik weiter entwickelt. Interaktive Planungstechniken mit optischer Kontrolle der Seedablage und entsprechend anhand der verbesserten Möglichkeiten optimierter Dosimetrieparameter sorgen heute dafür, dass eine optimale Dosisabdeckung der Prostata bei gleichzeitig verbesserter Schonung der Risikoorgane, Urethra und Rectum, erreicht wird. Hatten schon die bisherigen Studien gezeigt, dass die Brachytherapie eine gleichwertige Therapieform ist, so würde eine heute begonnene Studie, aller Wahrscheinlichkeit nach, noch bessere Ergebnisse für die Brachytherapie liefern.

Eine neu aufzulegende prospektive Studie, die alle Therapieformen voreingenommen und mit gleichen Maßstäben miteinander vergleicht, würde die Überlegenheit der Brachytherapie sicherlich bestätigen. Jedoch zeigen die Erfahrungen der kanadischen

Fortsetzung der gemeinsamen Stellungnahme des Bundesverbands Medizintechnologie und der Firma Oncura GmbH

SPiRiT-Studie, dass sich eine solche Studie nicht randomisieren lässt, da der mündige Patient sich die Entscheidung für seine Therapieform nicht abnehmen lässt.

Der Vorbericht des IQWiG scheint das Ergebnis akribischer wissenschaftlicher Arbeit zu sein. Leider basiert die Bewertung auf Postulaten, die nicht ausreichend oder gar nicht begründet werden. Die "etablierten" Therapieformen werden als Referenz angeführt, obwohl die Studienlage deren Wirksamkeit nur geringfügig besser bzw. sogar schlechter belegt. Die Belege für die Standardtherapien entsprechen in keinem Fall den von dem IQWiG für die Seedimplantation geforderten Standards

Abschließend möchten wir noch einmal auf folgende Punkte hinweisen:

- = Weltweit wurden bereits über 350.000 Patienten mit der Seedimplantation bei Prostatakrebs behandelt.
- = In den USA und den meisten west-europäischen Ländern wird die Seedimplantation bei Prostatakrebs erstattet.
- = Die Seedimplantation ist international als gleichwertige Therapieform bei Prostatakrebs anerkannt.
- = Unter Berücksichtigung aller Kosten ist die Seedimplantation ähnlich aufwendig oder sogar günstiger als die Radikaloperation.

Nach all diesen Überlegungen beantragen wir, dass das IQWiG eine neue Nutzenbewertung durchführt, die alle Behandlungsformen nach gleichen Kriterien miteinander vergleicht. Dabei müssen die Kriterien und Maßstäbe möglichst objektiv von einem Gremium festgelegt werden, dessen Zusammensetzung frei von Interessenskonflikten ist. Ferner muss darauf bestanden werden, dass die beteiligten Personen genannt werden.

Weiterhin empfehlen wir, alle Informationen zu berücksichtigen, also insbesondere auch ausländische Berichte, Empfehlungen, HTAs etc. einzubeziehen.

Sollte so immer noch keine aussagefähige Bewertung möglich sein, so ist zu überlegen, ob eine Neubewertung vorhandener Patientendaten für alle Therapieformen entsprechend den vom IQWiG zu definierenden, objektiven Kriterien im Rahmen einer retrospektiven Studie diese aussagekräftigen Ergebnisse liefern kann.

Eine letzte Möglichkeit stellt die Auflage einer prospektiven, aber nicht randomisierten Studie dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Studie mindestens fünf Jahre Nachbeobachtungsdauer benötigt, um aussagekräftige Ergebnisse über das Überleben zu liefern.

Während der Dauer einer retrospektiven oder prospektiven Studie müssen dann aber alle Therapieformen der Studie, was die Kostenerstattung betrifft, gleich behandelt werden, da sie alle gleichermaßen auf dem Prüfstand stehen.

Berlin, 23. Oktober 2006

Stellungnahme von Dr. Thiel, Dr. Block



**Auftragsnummer.:** N04/02

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.

Lang | geschw. 2011

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht**

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden**

1. Thiel, Hans-Joachim Prof. Dr. med.  
 Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie  
 2. und Radioonkologie  
 3. Klinikum am Bundwehr  
 der Sozialstiftung Bamberg

**Kontaktdaten**

**Name:** Prof. Dr. H.-J. Thiel  
**Institution:** Klinik für Strahlentherapie u. Radio-  
 onkologie, Klinikum am Bundwehr  
**Anschrift:** Bayerstraße 80, 96049 Bamberg  
**Tel./Fax-Nr.:** 0951/503-2900 FAX: 503-2865  
**E-Mail-Adresse:** H.-J.Thiel@sozialstiftung-bamberg.de

**Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Thiel, Dr. Block



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

*Bamberg 30.10.06*  
Ort/Datum

*[Handwritten Signature]*  
Unterschrift 1  
Prof. Dr. med. H.-J. Thiel  
Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie  
und Radioonkologie  
am Klinikum Bamberg  
Burger Straße 80, 96049 Bamberg  
Tel. 09 51 / 503-2900

*[Handwritten Signature]*  
Unterschrift 2  
Priv. Doz. Dr. med. habil.  
Thomas Block  
Urologe  
Bahnhofstraße 36  
85591 Vaterstetter  
Tel. 089/304621 · Fax. 081 06/304787  
64 / 56096

Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Thiel, Dr. Block

INGEGANGEN 24. Okt. 2006

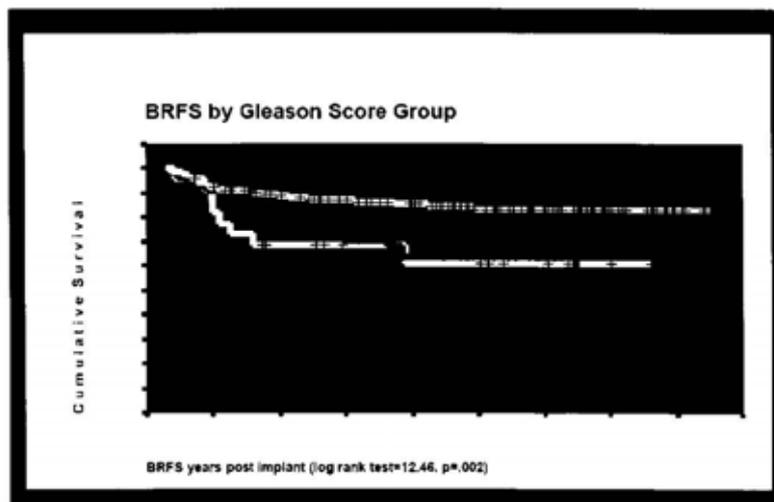
**Gemeinsame Stellungnahme zum IQWiG-Gutachten vom 26.09.06:  
"Interstitielle Brachytherapie: Vorläufiges Ergebnis der Nutzenbewertung"**

**Prof. Dr. H.-J. Thiel, Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Sozialstiftung Bamberg  
Buger Str. 80, 96049 Bamberg, Tel.: 0951/5032901, Fax: 0951/5032905**

**und**

**PD Dr. Thomas Block, Facharzt für Urologie mit Fachkunde LDR-Brachytherapie (Prostata),  
Bahnhofstr. 36, 85591 Vaterstetten, Tel.: 08106/304621, Fax: 08106/304787**

1. Das Ergebnis des Gutachtens steht in Diskrepanz zur Äquieffektivität der radikalen Prostatektomie, perkutanen Bestrahlung und LDR-Brachytherapie des American Prostate Cancer Guideline Panel und der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Diese wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben eine dominierende Stellung in den USA.
2. Ebenfalls findet sich ein Gegensatz zur Stellungnahme der BÄK und KBV: „Danach ergeben sich bei einer Nachbeobachtungsdauer von sieben Jahren keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, externer Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie – weder im Hinblick auf die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit noch auf Gesamt- oder krankheitsfreies Überleben“ (1).
3. Die Stellungnahme des IQWiG: „Aus den vorliegenden Daten lässt sich weder eine Über- noch Unterlegenheit ableiten, aber auch keine Gleichwertigkeit“ erinnert an Rabulistik und lässt im logischen Kontext keine Zuordnung zu. Wenn etwas weder über- noch unterlegen ist, aber auch nicht gleichwertig, dann fragt man sich: *Was ist es denn dann?* Diese Wortwahl zeigt substantiell eine gewisse Zurückhaltung der Gutachter vor einer wertneutralen Beurteilung der LDR-Brachytherapie.
4. Auch der Verweis auf prospektive Studien ist völlig unpraktikabel und entspricht nicht der medizinischen Realität. Die in den USA initiierte Studie „Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention (SPIRIT, ACOSOG Z0070 NCIC PR 10)“ musste wegen fehlender Patientenrekrutierung vorzeitig beendet werden. Die Patienten lassen sich nicht einfach randomisieren bei solch unterschiedlichen Therapieverfahren (2). Demgemäß ist der Verweis auf eine solche zu initiiierende Studie völlig abwegig. Man muss sich in die Lage des an Krebs erkrankten Patienten setzen!
5. Auf der „Ninth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference“ (24.-25.03.06) präsentierte J. Sylvester die Langzeitverläufe nach permanenter Seedimplantation:



Fortsetzung der Stellungnahme von Dr. Thiel, Dr. Block

2

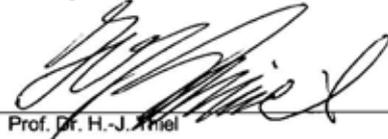
Man erkennt im „low risk“ PCa stabile bNED-Verläufe auch nach vielen Jahren. Wenn in diesem Patientenkollektiv (die ja auch schon in den späten 80er Jahren implantiert wurden) nach 5, 10 und 15 Jahren die bNED-Verläufe >85% betragen, dann ist auch in den folgenden 15 Jahren nicht mehr mit dramatisch höheren Rezidivraten zu rechnen. Dies wird bestätigt – wenn auch mit etwas kürzeren Nachbeobachtungen – in einer Vielzahl internationaler wissenschaftlicher Publikationen. Die Stellungnahme des Gutachtens „Es ist also nicht sicher auszuschließen, dass bei einer Brachytherapie die Überlebenszeit oder das krankheitsfrei Überleben geringer ausfallen und den Patienten damit ein Schaden entstehen könnte“ lässt eher an eine gewisse Befangenheit der Gutachter denken als an das Postulat einer wertneutralen Beurteilung der LDR-Brachytherapie.

6. Situation in den USA und andere europäische Länder: Bemerkenswert ist, dass erstmals im Jahre 2004 in den USA mehr LDR-Brachytherapien durchgeführt wurden als radikale Prostatektomien. In den meisten europäischen Ländern gehört diese Therapieoption in das Amentarium der Behandlung des „niedrig Risiko“-Prostatakarzinoms und ist auf verschiedene Art und Weise erstattungsfähig (z. B. in Großbritannien: National Institute for Health and Clinical Excellence [www.nice.uk]).

*Literatur:*

1. Horenkamp D, Rheinberger P, Klakow-Franck R, Wetzel H. BÄK und KBV informieren: HTA zu Brachytherapie beim Prostatakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102:A-3314-15
2. Wallace K, Flesher N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual t a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2006, 24:4158-62

Bamberg/Vaterstetten, den 17. Oktober 2006



Prof. Dr. H.-J. Thiel



PD Dr. T. Block

Stellungnahme der Firma Eckert & Ziegler Bebig GmbH



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissens zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

--

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden</b>
1. Dr. Löffler, Edgar, Geschäftsführer Eckert & Ziegler BEBIG GmbH
2.
3.

<b>Kontaktdaten</b>
<b>Name:</b> Dr. Edgar Löffler
<b>Institution:</b> Eckert & Ziegler BEBIG GmbH
<b>Anschrift:</b> Robert-Rössle-Str. 10
<b>Tel./Fax-Nr.:</b> 030/94 10 84-0
<b>E-Mail-Adresse:</b> edgar.loeffler@ezg.de

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Eckert & Ziegler Bebig GmbH



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

Berlin, den 23.10.06  
Ort/Datum

**Eckert & Ziegler  
BEBIG GmbH**  
Königsplatzstraße 10  
10775 Berlin - Germany  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

**Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Der vorliegende Vorbericht des IQWiG zur Methodenbewertung der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mittels Seedimplantation kommt zu dem Schluss, dass eine abschließende Beurteilung aufgrund der derzeitigen Studientlage nicht möglich sei. Dabei wurde sehr gründlich recherchiert, aber eine Vielzahl von Studien wurden auf Grund formaler Kriterien a priori ausgeschlossen.

Eine Studie von Livartowski et.al., die für das französische Gesundheitsministerium durchgeführt wurde, wurde wegen formaler Kriterien nicht berücksichtigt. Diese Studie hat inzwischen ihre Fortsetzung gefunden. Der Bericht dazu wird auf der diesjährigen ASTRO präsentiert und im ASTRO Band des Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics unter dem Titel "Brachytherapy versus Prostatectomy in Localized Prostate Cancer – Results of a French Multicenter Prospective Medico Economic Study" veröffentlicht. Der bereits revidierte Text befindet sich im Anhang. Wir bitten diesen im endgültigen Bericht zu berücksichtigen. In dieser Studie werden insbesondere auch die Gesamtkosten der jeweiligen Therapieformen gegenübergestellt.

Eine Kostenanalyse wurde auch im englischen HTA-Gutachten (Hummel et al., 2003) durchgeführt. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Brachytherapie unter der Annahme gleicher Wirksamkeit wie die radikale Prostatektomie kostengünstig ist verglichen mit der radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie, da die Nebenwirkungen und die Morbidität reduziert sind.

In anderen Ländern wurden ebenfalls Methodenbewertungen durchgeführt, in der Regel mit dem Resultat, dass die Seedimplantation positiv bewertet wurde, wobei die vom IQWiG ausgeschlossenen Studien bzw. systematischen Review-Arbeiten mitunter durchaus berücksichtigt wurden.

Exemplarisch seien hier die ausführlichen Studien aus England, „Interventional procedures overview of low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer“ des „National Institute For Clinical Excellence“ ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) und aus Australien „Brachytherapy for the treatment of prostate cancer“, MSAC application 1089 des „Medical Service Advisory Committee“ ([www.msac.gov.au](http://www.msac.gov.au)) genannt.

Auch in den Guidelines der EORTC wird die transperineale Brachytherapie als eine sichere und wirksame Technik, die generell weniger als zwei Tage Krankenhausaufenthalt benötigt, bezeichnet (EORTC guidelines, S. 42).

Selbst das deutsche HTA Gutachten der Bundesärztekammer und der kassenärztlichen Bundesvereinigung kommt unter Berücksichtigung der aktuellen Studientlage zu der Schlussfolgerung, dass

- die PBT (permanente Brachytherapie oder Seedimplantation) eine Therapieoption darstellt, wenn die radikale Prostatektomie oder „watchful waiting“ nicht in Frage kommen,
- die PBT eine Therapieoption in Abgrenzung zur EBRT unter Beachtung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relationen darstellt.

Da auch die Studienlage für die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie nicht dem hohen Maßstab des IQWiG in seiner Bewertung der Seedimplantation entspricht, gibt es keine objektive Begründung dafür, warum diese Therapieformen als Referenz benutzt werden. Vielmehr sollten alle Therapieformen nach gleichen Kriterien miteinander verglichen werden.

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich vorhandene Veröffentlichungen zur Seedimplantation notwendigerweise auf mehrere Jahre zurückliegende Behandlungen stützen. Inzwischen hat sich die Implantationstechnik weiter entwickelt. Interaktive Planungstechniken mit optischer Kontrolle der Seedablage und entsprechend anhand der verbesserten Möglichkeiten optimierte Dosimetrieparameter sorgen heute dafür, dass eine optimale Dosisabdeckung der Prostata bei gleichzeitig verbesserter Schonung der Risikoorgane, Urethra und Rectum, erreicht wird. Hatten schon die bisherigen Studien gezeigt, dass die Brachytherapie eine gleichwertige Therapieform ist, so würde eine heute eine begonnene Studie aller Wahrscheinlichkeit nach noch bessere Ergebnisse für die Brachytherapie liefern.

Eine neu auf zu legende prospektive Studie, die alle Therapieformen unvoreingenommen und mit gleichen Maßstäben miteinander vergleicht, würde die Überlegenheit der Brachytherapie sicherlich bestätigen. Jedoch zeigen die Erfahrungen der kanadischen SPIRIT Studie, dass sich eine solche Studie nicht randomisieren lässt, da der mündige Patient sich die Entscheidung für seine Therapieform nicht abnehmen lässt.

Der Vorbericht des IQWiG scheint das Ergebnis akribischer wissenschaftlicher Arbeit zu sein. Leider basiert die Bewertung auf Postulaten, die nicht ausreichend oder gar nicht begründet werden. Die „etablierten“ Therapieformen werden als Referenz angeführt, obwohl die Studienlage deren Wirksamkeit nur geringfügig besser bzw. sogar schlechter belegt. Die Belege für die Standardtherapien entsprechen in keinem Fall den von dem IQWiG für die Seedimplantation geforderten Standards

Abschließend möchten wir noch einmal auf folgende Punkte hinweisen:

- Weltweit wurden bereits über 350.000 Patienten mit der Seedimplantation bei Prostatakrebs behandelt.
- In den USA und den meisten west-europäischen Ländern wird die Seedimplantation bei Prostatakrebs erstattet.
- Die Seedimplantation ist international als gleichwertige Therapieform bei Prostatakrebs anerkannt.
- Unter Berücksichtigung aller Kosten ist die Seedimplantation ähnlich aufwendig oder sogar günstiger als die Radikaloperation.

Nach all diesen Überlegungen beantragen wir, dass das IQWiG eine neue Nutzenbewertung durchführt, die alle Behandlungsformen nach gleichen Kriterien miteinander vergleicht. Dabei müssen die Kriterien und Maßstäbe möglichst objektiv von einem Gremium festgelegt, dessen Zusammensetzung frei von Interessenskonflikten ist. Ferner muss darauf bestanden werden, dass die beteiligten Personen genannt werden.

Fortsetzung der Stellungnahme der Firma Eckert & Ziegler Bebig GmbH

Weiterhin möchten wir empfehlen, alle Informationen zu berücksichtigen, also insbesondere auch ausländische Berichte, Empfehlungen, HTAs etc. einzubeziehen.

Sollte so immer noch keine aussagefähige Bewertung möglich sein, so ist zu überlegen, ob eine Neubewertung vorhandener Patientendaten für alle Therapieformen entsprechend den vom IQWiG zu definierenden, objektiven Kriterien im Rahmen einer retrospektiven Studie diese aussagekräftigen Ergebnisse liefern kann.

Eine letzte Möglichkeit stellt die Auflage einer prospektiven, aber nicht randomisierten Studie dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Studie mindestens fünf Jahre Nachbeobachtungsdauer benötigt, um aussagekräftige Ergebnisse über das Überleben zu liefern.

Während der Dauer einer retrospektiven oder prospektiven Studie müssen dann aber alle Therapieformen der Studie, was die Kostenerstattung betrifft, gleich behandelt werden, da sie alle gleichermaßen auf dem Prüfstand stehen.

  
Eckert & Ziegler  
BBIG GmbH  
Robert-Rössle-Str. 10  
13125 Berlin - Germany

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Eingangsstempel
-----------------

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden	
1.	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Radioonkologie Direktor: Univ. Prof. Dr. med. N. Willich Albert-Schweitzer-Str. 33 D-48149 Münster Tel. 0251 / 83-47384 Fax 83-47355
2.	Präsident Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
3.	

Kontaktdaten	
<b>Name:</b>	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Radioonkologie
<b>Institution:</b>	Direktor: Univ. Prof. Dr. med. N. Willich Albert-Schweitzer-Str. 33 D-48149 Münster Tel. 0251 / 83-47384 Fax 83-47355
<b>Anschrift:</b>	
<b>Tel./Fax-Nr.:</b>	
<b>E-Mail-Adresse:</b>	willich@uni-muenster.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt	
1.	Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2.	Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3.	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie



Auftragsnummer.:	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist von **allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / ~~uns~~ ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / ~~stimme wir~~ mit meiner / ~~unserer~~ Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / ~~haben wir~~ zur Kenntnis genommen.

Münster, 23.10.06  
Ort/Datum

N. Müllisch  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE E.V.

An

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Münster, 23.10.2006

**Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur  
interstiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.  
Hier: Stellungnahme**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat die vorgelegte Untersuchung mit großem Interesse zur Kenntnis genommen. Da Ihnen von verschiedenen Seiten qualifizierte Stellungnahmen zugehen werden bzw. zugegangen sind, möchten wir an dieser Stelle lediglich auf eine einzige Aussage in Ihrem Bericht zu sprechen kommen:

Auf S. 82 ist ausgeführt: „Der Vergleich der Brachytherapie mit der externen Strahlentherapie ist noch problematischer, da für diese selbst der Wirksamkeitsnachweis gemäß einer aktuellen systematischen Übersicht auf diesem Gebiet offenbar noch aussteht“.

Wir möchten dazu anmerken, dass die Aussage sich lediglich auf eine (Übersichts)Literaturstelle stützt und ohne eine Erläuterung des Begriffs „Wirksamkeitsnachweis“ nicht verständlich erscheint. Die Aussage war nicht Gegenstand der vorgelegten Untersuchung, so dass wir anregen möchten, auf die Aussage in diesem Satz zu verzichten.

Aus Sicht der DEGRO sind die perkutane Strahlentherapie und die radikale Prostatektomie die Standardverfahren in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Mir freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Normann Willich  
Präsident

PRÄSIDENT: PROF. NORMANN WILICH, UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNSTER, ALBERT-SCHWITZER-STR. 33, D-48129 MÜNSTER, TEL. +49 251 8347 384 FAX +49 251 8347 355  
1. STELLVERTRETER: PROF. VOLKER BUDACH, 2. STELLVERTRETER: PROF. NIKOLAOS ZAPROGLOU, SCHATZHEISER: PROF. RAHNER FETTKAU  
SCHRIFTFÜHRER: PROF. KARL AXEL HARTMANN, BEZUGSPERSON: PD. SUSANNE STAAL, PROF. ERICHARD DIECKMANN UND PROF. ULRICH WOLF  
GESCHAFTSFÜHRER: PROF. HORST SACK, E-MAIL: HORST.SACK@ONKOLINE.DE  
BANKVERBUNDUNG: DEUTSCHE BANK PRIVAT UND GESCHAFTSBLANDE AG, BLZ 64070024, KONTO 1234 111 00, STEUERLEHRER 86166/19701  
DEGRO: GESCHAFTSSTELLE HINDENBURGDAMM 30, D-12200 BERLIN, TEL. +49 30 8441 9188 FAX +49 30 8441 9189 WWW.DEGRO.ORG, E-MAIL: OFFICE@DEGRO.ORG

Stellungnahme von Heinrich Sturmfeder-Brandt



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Empfangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

<b>Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden</b>
1. Heinrich Fhr.v. Sturmfeder Brandt MKT & München
2. Drygaliski - Auec MI
3.

<b>Kontaktdaten</b>
<b>Name:</b> <i>dtv</i>
<b>Institution:</b>
<b>Anschrift:</b> <i>dtv</i>
<b>Tel.-/Fax-Nr.:</b>
<b>E-Mail-Adresse:</b>

<b>Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt</b>
1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung der Stellungnahme von Heinrich Sturmfeder-Brandt



<b>Auftragsnummer.:</b>	N04/02
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.	

Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
  - Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
  - Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
  - Die Stellungnahme ist **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
  - Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
- (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften. Die Abgabe dieses Formblatts ist für die Teilnahme an der ggf. stattfindenden wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zwingend erforderlich)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich / haben wir zur Kenntnis genommen.

\_\_\_\_\_  
Ort/Datum

*H. Sturmfeder-Brandt*  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Fortsetzung der Stellungnahme von Heinrich Sturmfeder-Brandt

2006

Heinrich von Sturmfeder-Brandt  
Drygalski-Allee 111  
81477 München

=> S. 6

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
Im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Patientenstellungnahme zu  
IQWiG-Gutachten vom 26.09.2006  
Interstitielle Brachytherapie

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Betroffener möchte ich zu Ihrer Veröffentlichung wie folgt Stellung nehmen:

Im Mai 2004 hat mein damaliger „Hausurologe“ bei mir ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Er empfahl mir, dringend eine Prostatasectomie vornehmen zu lassen, wenn ich die folgenden 12 Monate überleben möchte.

Im OP-Termin-Vereinbarungsgespräch in einer namhaften Münchner Uniklinik mit ebenso namhaften Urologie-Fachärzten wurden mir außer einschneidenden Folgen für meinen persönlichen intimen Bereich deutliche Einschränkungen meiner Lebensqualität hinsichtlich Berufsausübung (Chauffeur) und Hobbies (Motorradfahren) für den Fall einer Operation prognostiziert.

Durch Gespräche im privaten Umfeld wurde ich auf eine Prostatakrebs-Selbsthilfegruppe aufmerksam, der ich mich umgehend anschloß.

Durch zahlreiche Gespräche in dieser Betroffenenengruppe habe ich von anderen Verfahrensweisen bzw. Behandlungsmethoden erfahren. Darunter war auch die Brachytherapie und der Name eines Urologen, der diese unter der Bedingung eines bestimmten Gleasons und PSA-Wertes favorisierte.

Ich suchte diesen Arzt auf, der mich an einen Spezialisten in der Nähe von München empfahl. Dieser informierte mich m.E. vollumfänglich und für mich verständlich über mögliche Behandlungsmethoden, deren Chancen und Risiken, sowie jeweilige potentielle Folgen. Mit diesem Kenntnisstand bin ich mehrmals in die Selbsthilfegruppe gegangen, und habe mich dort intensiv mit Betroffenen (total Operierten, Bestrahlten, Gelaserten, Ausgeschabten, hormonell Behandelten) ausgetauscht. Die fatalen Konsequenzen für total operierte Betroffene haben mich veranlasst, mich dann im September 2005 der Brachytherapie zu unterziehen.

Fortsetzung der Stellungnahme von Heinrich Sturmfeder-Brandt

.. 15

Heute, im Oktober 2006, kann ich aus eigener Erfahrung sagen, dass ich in den vergangenen 13 Monaten seit der Behandlung keinerlei Einschränkung meiner Lebensqualität hinsichtlich Sexualleben, Kontinenz, oder sonstiger Folgen zu erleiden hatte. Die jüngste Untersuchung am 09. Oktober 2006 ergab im Übrigen bei mir einen PSA-Wert von 0,3.

Ich bin sehr froh, dass ich mich für die Brachytherapie entschieden habe. Deswegen gestatte ich mir auch die Frage an den Verfasser des Artikels:

Wie würden Sie sich als betroffener Nichtmediziner entscheiden ?

Nach meinen Erfahrungen müssten Urologen das Wohl der Patienten im Focus haben und nicht immer gleich die „Standardvariante“ Totaloperation favorisieren. Ein offener, allgemein verständlicher Dialog über nicht so weit verbreitete Behandlungsmethoden hätte nicht nur so manchem Mann in der Selbsthilfegruppe manch unerträgliche Konsequenz erspart.

) Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne unter obiger Adresse zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Mit freundlichen Grüßen





)