



**Interstitielle Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

- Vorbericht –

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag N04/02]

Version 1.0

Stand: 18.9.2006

Thema: Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 21.12.2004

Interne Auftragsnummer: N04/02

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: Berichte@iqwig.de

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.

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um eine vorläufige Bewertung, zu der Stellungnahmen abgegeben werden können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

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.

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS	vii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	vii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	viii
1. HINTERGRUND	1
2. ZIEL DER UNTERSUCHUNG	5
3. PROJEKTABLAUF.....	6
4. METHODEN	7
4.1. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1. Population	7
4.1.2. Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3. Zielgrößen	7
4.1.4. Studientypen.....	8
4.1.5. Sonstige Studiencharakteristika	8
4.1.6. Ein-/Ausschlusskriterien	8
4.2. Informationsbeschaffung.....	9
4.2.1. Literaturrecherche	9
4.2.2. Suche nach weiteren, auch unveröffentlichten Studien	10
4.2.3. Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	11
4.2.4. Auswahl der relevanten Studien.....	11
4.2.5. Suche nach zusätzlichen Informationen zu einzelnen Studien.....	11
4.3. Informationsbewertung	11
4.3.1. Datenextraktion	12
4.3.2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität.....	12
4.3.3. Konsistenz der Informationen	17
4.4. Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1. Charakterisierung der Studien.....	17
4.4.2. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.3. Meta-Analyse	17
4.4.4. Sensitivitätsanalyse	17
4.4.5. Subgruppenanalysen	18
4.5. Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	18
4.5.1. Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	18
5. ERGEBNISSE	20
5.1. Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1. Ergebnis der Literaturrecherche	20
5.1.2. Anfragen an Hersteller	21
5.1.3. Manuelle Suche in Kongressberichten sowie in öffentlich zugänglichen Studienregistern.....	21
5.1.4. Systematische Übersichten.....	21

5.1.5. Anfragen an Autoren.....	21
5.1.6. Resultierender Studienpool	21
5.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	29
5.2.1. Studiendesign und Studienpopulation.....	29
5.2.2. Studien- und Publikationsqualität	33
5.2.3. Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	36
5.3. Ergebnisse zu Therapiezielen.....	54
5.3.1. Verlängerung des rezidivfreien Überlebens.....	54
5.3.2. Mortalität.....	60
5.3.3. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität	61
5.3.4. Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und Komplikationen.....	72
5.3.5. Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generelle Vermeidung von Krankenhausaufenthalten	74
5.3.6. Reduktion von krankheitsbedingten Beschwerden	74
5.3.7. Reduktion erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion	74
5.3.8. Reduktion der Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung.....	74
5.4. Zusammenfassung.....	75
6. DISKUSSION	80
7. FAZIT.....	84
8. LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	85
9. LITERATUR.....	87
ANHANG B – Liste der im Volltext überprüften aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen	105
ANHANG C – Durchsuchte Datenbanken für systematische Übersichten	127
ANHANG D – Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....	129
ANHANG E – Antworten der Autoren.....	130
ANHANG F – Tabellen zu wesentlichen Charakteristika der Studien.....	131
ANHANG G – Tabellen zur Messung der Lebensqualität und Symptome.....	138
ANHANG H – Weiterer Zeitplan	145

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	28
Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien.....	28
Tabelle 4: Bei der Auswertung berücksichtigte potenzielle Confounder, aufgeschlüsselt nach Studien.....	36
Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien	44
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer.....	46
Tabelle 7: Beschreibung der durchgeführten Intervention.....	47
Tabelle 8: Zusammengefasste Darstellung wesentlicher Patientencharakteristika zu Studienbeginn (vollständige Dokumentation in Anhang F).....	51
Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität	53
Tabelle 10: Unterschiedliche Definition und Messung eines Tumorrezidivs	56
Tabelle 11: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben.....	59
Tabelle 12: Aufstellung berichteter Todesfälle	60
Tabelle 13: In den Studien enthaltene Lebensqualitäts- und Symptomskalen, für die ausreichend adjustierte Gruppenunterschiede berichtet wurden	67
Tabelle 14: Zuordnung von Skalen verschiedener Instrumente zu den in Tabelle 15 und	68
Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität	70
Tabelle 16: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen	70
Tabelle 17: Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und Komplikationen.....	73
Tabelle 18: Wesentliche Patientencharakteristika zu Studienbeginn.....	131
Tabelle 19: EORCT-QoL-C30-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität	138
Tabelle 20: FACT-Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität.....	139
Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik ^a	139
Tabelle 22: SF-36-Ergebnisse zur Lebensqualität ^a	140
Tabelle 23: UCLA-PCI-Ergebnisse zur Lebensqualität ^a	140
Tabelle 24: FACT-Ergebnisse zur Lebensqualität ^a	141
Tabelle 25: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente ^a	142
Tabelle 26: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik ^a	144

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Geringe Übereinstimmung der Beobachtungszeiträume	25
Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche.....	27

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
3D	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

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
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 zu keiner nennenswerten Verbreitung gefunden hat [13].

Mit der Zielsetzung, die Krankheit zu heilen, werden die chirurgische Entfernung der Prostata und verschiedene Bestrahlungsformen eingesetzt (externe 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. externe 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 externen Bestrahlung gesehen. Im Unterschied zur externen Bestrahlung wird bei der Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod¹²⁵ oder Palladium¹⁰³) 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 [20–22]. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird die so genannte LDR-Brachytherapie mit permanent implantierten Radionuklideneingesetzt.

Die europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften empfehlen in weitgehender Übereinstimmung, die permanente Seedimplantation auf lokal begrenzte Tumoren mit geringer zu erwartender Malignität zu beschränken [23,24]. 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 [25]:

- Radikale Prostatektomie: akutes allgemeines Operationsrisiko, Nebenwirkung der Vollnarkose, Blutverlust mit möglichem Erfordernis von Transfusionen, Harninkontinenz, Impotenz, Harnröhrenverengungen und deren Folgen
- Externe Bestrahlung (perkutane 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 externen 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 externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus werden auch substantiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen.

3. PROJEKTABLAUF

Der Auftrag wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 21.12.2004 erteilt, und am 29.9.2005 folgte die Konkretisierung der Fragestellung. Am 22.11.2005 veröffentlichte das IQWiG den Berichtsplan auf den Internetseiten des Instituts [26].

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.

Bei diesem Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des Instituts, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet vier Wochen nach der Veröffentlichung dieses Vorberichts. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind. Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an das Peer Review und die Diskussion der Stellungnahmen wird das Institut einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und acht Wochen später im Internet veröffentlicht.

4. METHODEN

Das systematische Vorgehen und die angewandte Methodik bei der Erstellung dieses Berichts wurden im Berichtsplan vom 22.11.2005 [26] vorab festgelegt und fußten auf der veröffentlichten Methodenbeschreibung des Instituts in seiner Version 1.0 vom 1.3.2005 (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 gilt die in den jeweiligen Studien verwendete Definition, soweit nicht ein Anhalt dafür besteht, 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 externe Strahlentherapie, das so genannte kontrollierte Zuwarten und substanzielle Modifikationen der interstitiellen Brachytherapie und ggf. auch Scheinbehandlungen berücksichtigt [27]. Gegenüber dem ursprünglichen Berichtsplan wurde zu diesem Punkt eine Präzisierung vorgenommen, die im Abschnitt 4.5 erläutert wird.

4.1.3. Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten [28]:

- (1) Verlängerung des Gesamtüberlebens
- (2) Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens
- (3) Reduktion von krankheitsbedingten Beschwerden
- (4) Besserung bzw. Erhalt sowohl der krankheitsspezifischen als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten
- (5) Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und -komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz
- (6) Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generell Vermeidung von Krankenhausaufenthalten
- (7) Reduktion der Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

- (8) Reduktion 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, 29]. 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.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (wie in Abschnitt 4.1.1 definiert), für die eine interstitielle Brachytherapie zur Behandlung indiziert war 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 externen Strahlentherapie oder kontrolliertes Zuwarten, ggf. auch Scheininterventionen
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Kontrollierte klinische Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Kontrolle wesentlicher Störgrößen (siehe Abschnitt 4.1.4)
Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltext-Publikation verfügbar ^a
<p>a Als Volltext-Publikation 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 den Kriterien des CONSORT-Statements [30] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht</p>	

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 8.12.2005 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 7.10.2003. Eine Aktualisierung der Rechercheergebnisse wurde am 18. und 21. Juni 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. 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 können. Relevante Information aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.4. Auswahl der relevanten Studien

Erster Auswahlschritt

Im ersten Auswahlschritt (1. Screening) bestimmten drei 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.)

4.2.5. Suche nach zusätzlichen Informationen zu einzelnen Studien

In den erhaltenen Dokumenten (gemäß Abschnitt 4.2.2) 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.

4.3. 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), deren grundsätzliche Struktur auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht ist (www.iqwig.de).

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 werden 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 allen 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 scheint bei den hier zu Grunde liegenden Fragestellungen undurchführbar. Umso mehr stellt eine verblindete Erhebung zumindest der Zielgrößen ein wesentliches Qualitätskriterium der Studien dar. Weiter sollte gewährleistet sein, dass in den Vergleichsstudien die Standardbehandlung in qualitativ hochwertiger Weise durchgeführt worden war. Die Vergleichbarkeit aller Zusatzbehandlungen über die Prüf- und Vergleichsintervention hinaus hat 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 Nachbeobach-

tungsdauer gefordert, die dem langsamen Verlauf der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Zahl von Ereignissen Rechnung trägt.

4.3.2.1. Randomisierte kontrollierte Studien

In der Bewertung der biometrischen Qualität der randomisierten Studien wurde folgenden Gesichtspunkten eine besondere Bedeutung beigemessen:

- 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 4.5 beschrieben.)

Die Bewertung der biometrischen Qualität der nicht randomisierten Studien legt 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). Hierfür wurden in Absprache mit den klinischen Sachverständigen Merkmale ausgewählt, die bekanntermaßen unabhängig von der Behandlung auf das Ergebnis wirken.

Bezüglich der Störgrößenkontrolle werden die Studien in drei Kategorien eingeteilt, von denen „vollständige Störgrößenkontrolle“ als kein Mangel, „teilweise Störgrößenkontrolle“ als leichter und „keine Störgrößenkontrolle“ als grober Mangel bewertet wurden:

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

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

Tabelle 1: Erforderliche Störgrößenkontrolle nach Zielkriterien

	Zielgröße				
	Allgemeines Überleben	Krankheits-spezifisches 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) werden Studien, deren Anteil an ausgewerteten Studienteilnehmern unter 70 Prozent lag, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Ergebnisteil 5.1.6 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, werden die Ergebnisse der betroffenen Messzeitpunkte nicht mehr berücksichtigt. Typische Gründe für diesen inakzeptablen Datenverlust sind geringe Rücklaufquoten von Fragebogen (Response-Rate), Studienabbrecher (Drop-outs) oder fehlende Nachbeobachtungsdaten (Lost-to-follow-up).

Für Zielgrößen mit Überlebenszeitanalysen (z. B. PSA-rezidivfreies-Überleben) wird 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 sind. Fehlen Letztere, wird dies als „grober Mangel“ angesehen.

Sofern in der Publikation für die Schätzwerte zu bestimmten Nachbeobachtungszeiten keine Präzisionsangabe beschrieben war, werden diese Ergebnisse um selbst berechnete approximative 95%-Konfidenzintervalle ergänzt [31]. Die Berechnung stützt sich auf die Angaben in Kaplan-Meier-Kurven zum Anteil derer, die zum fraglichen Zeitpunkt (t) kein Ereignis hatten ($S(t)$), und die Angaben zu den verbliebenen (kumulierten) Personen unter Risiko (N) und errechnet den Standardfehler (se):

$$se[S(t)] = S(t) \times \sqrt{\frac{1 - S(t)}{N_k}}; \quad t_k \leq t < t_{k+1}.$$

Das 95%-Konfidenzintervall wird als Summenbildung des Schätzers und dem 1,96-fachen

des Standardfehlers berechnet. Sollte die Berechnung Werte <0 oder >1 zur Folge haben, werden diese entsprechend als 0 oder 1 berichtet. Signifikanztests, die die gesamte Kurve prüfen, wie beispielsweise der Log-Rank-Test, werden auch für Überlebenszeitangaben zu einzelnen Zeitpunkten berichtet. Globale Signifikanztests, die sich auf mehr als zwei Vergleichsgruppen beziehen, werden nicht dargestellt.

Bias durch Rezidivdefinition

Bei Überlebenszeitanalysen können sowohl 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, als auch die Anwendung eines individuellen Schwellenkonzepts versus die Anwendung eines starren Schwellenkonzepts eine Verzerrung bewirken. Tendenziell begünstigen diese unterschiedlichen Vorgehensweisen die strahlentherapeutischen Verfahren im Vergleich zur Prostatektomie. Die Anwendung unterschiedlicher Schwellenkonzepte innerhalb einer Studie soll nicht per se als Mangel klassifiziert werden, da sie versuchen, den unterschiedlichen physiologischen Vorgängen bei der Brachytherapie bzw. bei der radikalen Prostatektomie Rechnung zu tragen. Bei der Ergebnisbewertung muss 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 externe Strahlentherapie 209 Tage zählte [32]. Insbesondere wenn 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 Strahlentherapie einen Unterschied von ca. zwei Monaten bedeutet. Für die Brachytherapie ist dieser Punkt nicht präzise festzulegen, denn die Therapieeffekte entwickeln sich erst im Verlauf mehrerer Monate bis zu einem Jahr nach der Implantation der Seeds.

Modellvoraussetzungen und multiples Testen

Das Fehlen der Beschreibung von Modellvoraussetzungen oder von Voraussetzungen für die eingesetzten statistischen Verfahren wird nur dann als „grober Mangel“ bewertet, wenn sich Hinweise ergeben, dass die Voraussetzungen nicht erfüllt sein können. Extensives nichtadjustiertes multiples Testen wird dann nicht als Mangel bewertet, wenn keine statistisch signifikanten Ergebnisse berichtet wurden. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wird 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 4.2.5 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.

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 $>50\%$ [33]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

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 werden, die Aussagekraft der Nutzenbewertung nicht wesentlich gefährden.

- (1) Studien mit Ergebnissen zum PSA-rezidivfreien-Überleben wurden lediglich eingeschlossen, wenn die Nachbeobachtungszeit einen durchschnittlichen oder medianen Zeitraum von mindestens drei Jahren 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) Laufende Studien, deren Patientenrekrutierung noch nicht beendet war, wurden ausgeschlossen.
- (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 ist.
- (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 Reduktion erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich der Enddarmfunktion ergänzt.

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 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. 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 309 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 21.6.2006 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 Nutzenbewer-

tung fand (siehe Abbildung 2). Zur Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Abschnitt 5.1.6.

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

Kongressberichte und Studienregister wurden nicht durchsucht. Es wurden keine laufenden randomisierten Studien zum Vergleich der Brachytherapie mit einem Standardverfahren oder mit kontrolliertem Zuwarten gefunden.

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 drei Fällen wurden die Autoren angefragt und gebeten, unklare Details zu ihren Studien mitzuteilen (H. Borchers, K. Wallner, A. Livartowski, siehe Anhang E).

5.1.6. Resultierender Studienpool

In verschiedenen Auswertungsschritten wurden aus dem Rohergebnis, bestehend aus 4.177 Treffern der systematischen elektronischen Primär- und Nachrecherche und der unsystematischen Handsuche, 20 vollständig abgeschlossene Studien herausgefiltert, über die in 30 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 Bezeichner der Studie. Im Falle von Mehrfachpublikationen wird 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 fußen (Bradley 2004, Kupelian 2004, Krupski 2000, Potters 2004).

Alle Studien waren nicht randomisierte, zeitlich parallele Beobachtungsstudien. Die präzise Detailauswertung zeigte bei 9 der 20 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, 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 im Unterschied zur Prostatektomie in seinem zeitlichen Verlauf zu messen. 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, externer 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 Prozent (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 Lebensqualität der Patienten zu messen. Verglichen wurde die Brachytherapie mit der externen 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 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 eine Interpretation der Ergebnisse unmöglich werden lässt.

Livartowski 2003

Diese multizentrisch angelegte prospektive Kohortenstudie aus Frankreich vergleicht die Veränderung der Lebensqualität von 568 Patienten nach Brachytherapie, radikaler Prostatektomie und externer 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 3,6). Bei dem hier ausschließlich interessierenden Vergleich der Therapiegruppen untereinander wer-

den wichtige Störgrößen nicht berücksichtigt (Alter, Tumorstadium, Prostatagröße, Begleiterkrankungen), obwohl sich diese zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen unterscheiden. 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, das einer sinnvollen Interpretation der Ergebnisse entgegensteht.

Miller 2005

In zwei Publikationen werden die Ergebnisse dieser bizenitrisch angelegten Studie aus den USA zur Lebensqualität nach Brachytherapie, radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie berichtet [34,35].

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 externen 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.

Potters 2003

Diese Studie wurde in den USA durchgeführt. Sie vergleicht, als eine von wenigen, 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 J¹²⁵, sonst Pd¹⁰³). Als logische Folge wird die Fragestellung durch dieses Design ad absurdum geführt: 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 erklärbar. Obwohl die Zuteilungskriterien wie oben beschrieben festgelegt waren, zeigen die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie dazu im Widerspruch stehende Werte: In der J¹²⁵-Gruppe, mit den vermeintlich größeren Drüsen, sind die Organvolumina zwar etwas größer, aber mit durchschnittlich 43,9 ml kleiner als die per Einschlusskriterium geforderten 45 ml.

Reis 2004

Diese bizenrische Studie untersuchte die langfristigen Auswirkungen von Brachytherapie und Prostatektomie auf die Lebensqualität, soweit sie durch eine Harninkontinenz oder eine erektile Funktionsstörung beeinträchtigt wurde. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich in der angegebenen Nachbeobachtungszeit bezüglich Median und Spannweite erheblich (Median für Brachytherapie 26,6 Monate, Prostatektomie 42,3 Monate, Spannweite 22–31 Monate und 13–113 Monate entsprechend). Dies deutet auf einen sehr geringen Anteil zeitlich parallel behandelter Patienten hin.

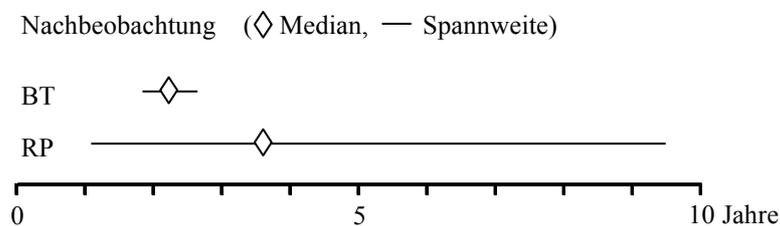


Abbildung 1: Geringe Übereinstimmung der Beobachtungszeiträume

Als weiterer Mangel betrug der Rücklauf komplett ausgefüllter Fragebogen nur 35,4 Prozent (56 von 158 Patienten) und war in den Behandlungsgruppen sehr unterschiedlich (BT 48,9 %, RP 30,1 %). Zum Ausschluss führten die fehlende zeitliche Parallelität (im Sinne des Berichtsplans <50 %) und der hohe und ungleich verteilte Datenverlust.

Soderdahl 2005

Die prospektiv angelegte amerikanische Längsschnittstudie untersuchte die gesundheits- und krankheitsspezifische Lebensqualität nach offener oder laparoskopisch durchgeführter Prostatektomie und nach Brachytherapie an 452 Patienten. Im Verlauf des ersten postoperativen Jahres wurden fünf Befragungen durchgeführt. In die Auswertung wurden nur Datensätze von Patienten einbezogen, die zu mehr als 50 Prozent vollständig sein mussten. Dies war nur bei

250 Patienten der Fall (55 %). Eine Berücksichtigung möglicher Störgrößen beschränkte sich auf die vergleichende Darstellung der Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn, obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied beim Alter der Patienten ermittelt wurde. Die Ergebnisse zur allgemeinen Lebensqualität werden nur als p-Werte berichtet ohne Angabe von Schätzwerten. Die Ergebnisse der krankheitsbedingten Lebensqualität wurden ausschließlich in Diagrammform dargestellt, aus der Werte nur ungenau 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.

Wallner 2000

Bei der Studie von Wallner 2000 handelt es sich um eine offene, randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich der Brachytherapie, durchgeführt mit Jod¹²⁵ versus Palladium¹⁰³. 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 in diesem Punkt, mit dem 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 [36], 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 E). Die abschließende Publikation der Ergebnisse ist für Anfang 2007 angekündigt.

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 über weniger als die Hälfte der geplanten Patienten berichteten.

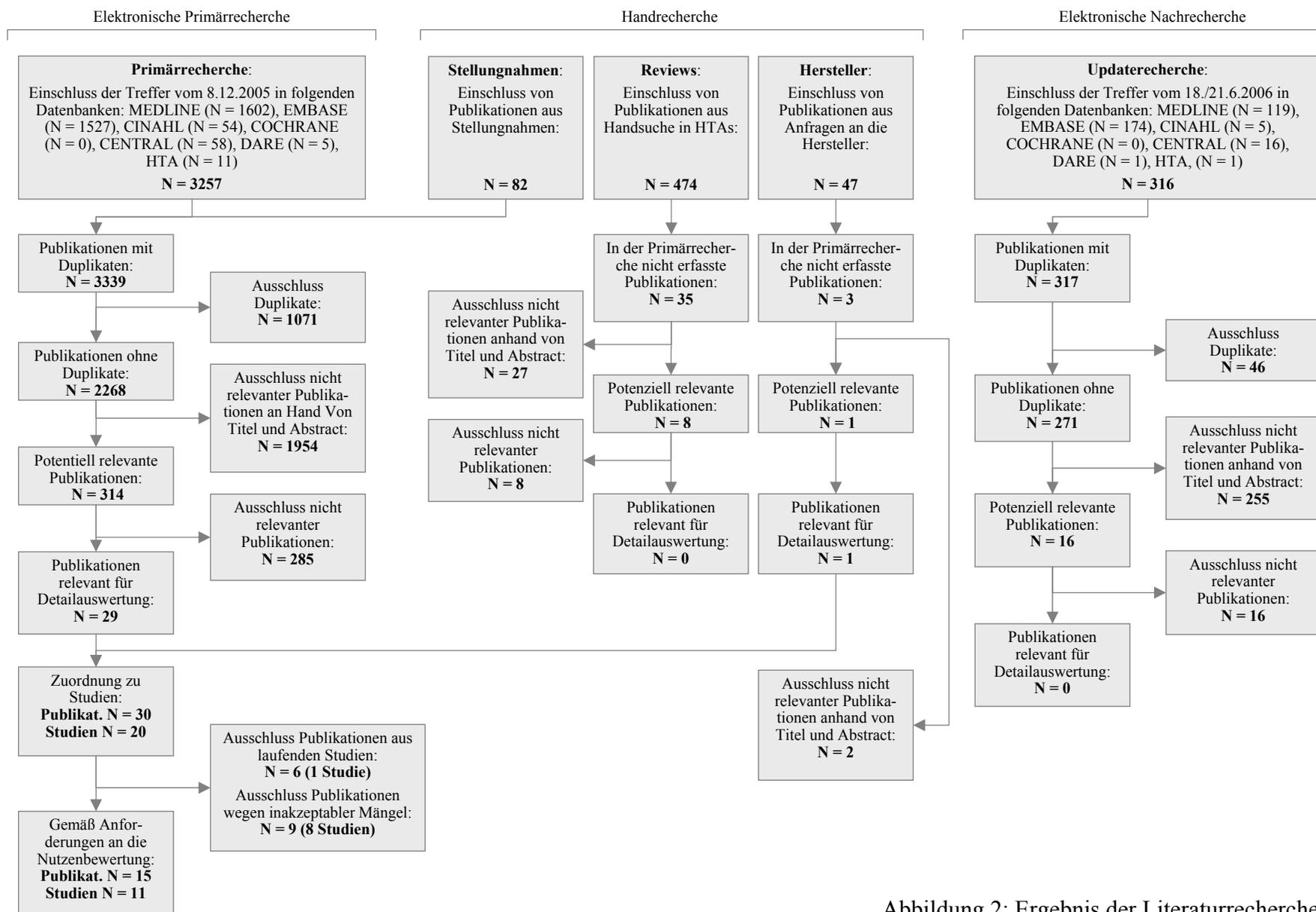


Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche

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

Nr	Studienbezeichner	Zugeordnete Publikationen	Ref.
1	Downs 2003	Downs TM et al. Journal of Urology 2003; 170 (5): 1822–1827	[37]
2	Eton 2001	Eton DT et al. Cancer 2001; 92 (6): 1451–1459	[32]
3	Litwin 2004	Litwin MS et al. Journal of Urology 2004; 172 (2): 515–519	[38]
4	Livartowski 2003	RAPPORT DEFINITIF. Groupe francais sur l' evaluation medica-economique du cancer de la prostate. Mars 2003	[39]
5	Miller 2005	Miller DC et al. Journal of Clinical Oncology 2005; 23 (12): 2772–2780 Wei JT et al. Journal of Clinical Oncology 2002; 20 (2): 557–566	[35] [34]
6	Potters 2003	Potters L et al. Brachytherapie 2003; 2 (1): 26–31	[40]
7	Reis 2004	Reis F et al. International Urology & Nephrology 2004; 36 (2): 187–190	[41]
8	Soderdahl 2005	Soderdahl DW et al. Journal of Endourology 2005; 19 (3): 318–326	[42]
9	Wallner 2000	Wallner K et al. Journal of Brachytherapy International 2000; (16): 151–155 Wallner K et al. The Cancer Journal 2002; (8): 67–73 Wallner K et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2003; (57): 1297–1303 Herstein A et al. The Cancer Journal 2005; (11): 385–389 Merrick GS et al. International Journal Cancer 2001; (96): 313–319 Merrick GS et al. Brachytherapy 2003; (2): 147–157	[43] [44] [45] [36] [46] [47]
<i>Spaltensumme</i>			15

Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien

Nr	Studienbezeichner	Zugeordnete Publikationen	Ref.
1	Beyer 2000	Beyer DC et al. Radiotherapy & Oncology 2000; 57 (3): 263–267 Brachmann DG et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2000; 2 (1): 111–117	[48] [49]
2	Borchers 2004	Borchers H et al. BJU International 2004; 94 (6): 805–811	[50]
3	Bradley 2004	Bradley EB et al. BJU International 2004; 94 (7): 1003–1009 Krupski T et al. Urology 2000; 55: 736–742	[51] [52]
4	D'Amico 1998	D'Amico AV et al. Journal of the American Medical Association 1998; 280 (11): 969–974	[53]
5	D'Amico 2003	D'Amico AV et al. Urology 2003; 62 (6): 1063–1067	[54]
6	Davis 2001	Davis JW et al. Journal of Urology 2001; 166 (3): 947–952	[55]
7	Kupelian 2004	Kupelian PA et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2004; 58 (1): 25–33 Potters L et al. Radiotherapy & Oncology 2004; 71 (1): 29–33	[56] [57]
8	Lee 2001	Lee WR et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2001; 51 (3): 614–623	[58]
9	Sharkey 2005	Sharkey J et al. Brachytherapy. 2005; 4(1): 34–44 Sharkey J et al. Current Urology Reports 2002; 3 (3): 250–257	[59] [60]
10	Talcott 2003	Talcott JA et al. Journal of Clinical Oncology 2003; 21 (21): 3979–3986	[61]
11	Zelefsky 1999	Zelefsky MJ et al. Journal of Clinical Oncology 1999; 17 (2): 517–522	[62]
<i>Spaltensumme</i>			15

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 Rezidiv-freies-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 [63] 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 beide 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.

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 Querschnittserhebungen, 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 exakt einen 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 externen Strahlentherapie. In einem zweiarmigen Design wurde die Brachytherapie zweimal direkt mit der externen Strahlentherapie verglichen (Beyer 2000 und Zelefsky 1999) und dreimal direkt mit der radikalen Prostatektomie (Borchers 2004, D'Amico 2003, Sharkey 2005). Im Rahmen eines weiter gefassten Designs wurde die Brachytherapie in sechs Studien gleichzeitig der Prostatektomie und der externen 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.

Drei der Studien berichteten zusätzlich über Subgruppen von Patienten, die entweder mit einer Kombination aus Brachytherapie und Hormongabe oder Brachytherapie und externer Bestrahlung behandelt wurden, ohne dass die Vergleichsgruppe die gleiche Zusatzbehandlung erhalten hätte (D'Amico 1998, Kupelian 2004 und Talcott 2003). Die Ergebnisse aus Behandlungskombinationen bleiben in der Nutzenbewertung unberücksichtigt, denn sie lassen nicht auf den „Nettoeffekt“ der Brachytherapie schließen.

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, 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 Therapieebenenwirkungen 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 [63] angewandt, wohingegen für die Prostatektomie unterschiedliche Kriterien festgelegt wurden. Die ASTRO definiert 3 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) oder gar bis zu mehreren Jahren (Brachytherapie) [64,65].

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 Testosteronanstieg, führt 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 zuzuordnen können, messen prospektiv angelegte Befragungen präzise die für alle Studienteilnehmer gleich definierten Zeitpunkte, beispielsweise nach erfolgter Behandlung. Eine gewisse Unschärfe kann zum Tragen kommen, wenn Ergebnisse zu einem präzise 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 als eine Differenz von 5–10 Punkten.

Eingeschlossene Patienten

Insgesamt wurden 10.748 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 an Personen 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 wurde 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 kam, 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 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 [23, 24].

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. externer 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 externen 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 unangemessene 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 Abschnitt 4.3.2.

In allen Studien wurden die Behandlung und die Messung der Zielgrößen in Zeiträumen durchgeführt, die zu mehr als 50 Prozent parallel verliefen. Nur in der Studie Zelefsky 1999 überlappten die Rekrutierungszeiträume unvollständig.

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 das der 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 unterschied-

lichen 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 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 eingestuften 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 möglicherweise, im Vergleich zur Auswertung der prognostischen Faktoren selbst, zu verzerrten bzw. unscharfen Ergebnissen führen.

Drei von fünf Studien (Borchers 2004, Lee 2001 und 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 wurde 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	Bor- chers 2004 ^c	Brad- ley 2004	D'A- mico 1998	D'A- mico 2003	Davis 2001	Kupe- lian 2004	Lee 2001	Shar- key 2005	Tal- cott 2003	Ze- lefsky 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
Beginn Zeitmessung ^a			ja			ja					
Voroperation mit TURP ^b			ja								ja
Höhe der Bestrahlungsdosis			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 Beginn der Zeitmessung bis zum Rezidiveintritt ab Datum der Diagnose, Beginn der Therapie oder ab Ende der Therapie

b TURP = transurethrale Resektion der Prostata

c Auf Grund einer weitgehenden Gleichverteilung der Ausgangswerte wurde keine weitere Störgrößenkontrolle durchgeführt

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 als Monotherapie mit der externen Strahlentherapie verglichen. Vor Beginn der Behandlung waren das Ausgangs-PSA und der Gleason-Score in den Behandlungsgruppen ungleich zu Ungunsten der externen 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 11 selbst berechnete Konfidenzintervalle beigelegt werden.

Borchers 2004

Die Studie aus Deutschland vergleicht prospektiv die Lebensqualität und Morbidität nach Brachytherapie (J¹²⁵) und nach radikaler Prostatektomie. Die 132 eingeschlossenen Patienten wurden einer seit 1999 laufenden Studie zur Lebensqualität entnommen. 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 (American Brachytherapy Society) voraus, dass die Patienten ein Prostatavolumen kleiner 60 ml, eine maximale Harnflussrate größer 10 ml/sec und kein signifikantes Restharnvolumen haben durften. 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 bis auf das Alter der nervenschonend operierten Patienten und das Risiko für Lymphknotenmetastasen (nach Partin-Tabelle) vergleichbar. Obwohl in der Datenauswertung der Kruskal-Wallis-Test für alle drei Therapiegruppen gemeinsam das Signifikanzniveau von fünf Prozent verfehlte, wurden die einzelnen Skalenergebnisse unzulässig multipel paarweise getestet und für den Skalenwert „Emotional Functioning“ ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, das eigentlich 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.

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 oder in Kombination mit der externen Strahlentherapie. 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 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.

Anerkennung findet die Strategie der Autoren, dem Problem des „multiplen Testens“ entgegenzuwirken. Die Analyse der Unterschiede diverser Symptomskalen in mehreren Behandlungsgruppen über mehrere Zeitpunkte führt in der Datenauswertung mit Hypothesentests naturgemäß zu einer Erhöhung des α -Fehlers. In dieser Studie wurde das Problem mit einer Strategie minimiert, welche die Anzahl erforderlicher Tests verringert. Anhand von allgemeinen linearen Modellen mit einem Interaktionsterm für die Zeitabhängigkeit wurde nach nicht signifikanten Trends ($0,05 < \alpha < 0,1$) gesucht. Nur im gegebenen Fall wurden dann Tests zu den einzelnen Zeitpunkten gerechnet. Lag kein Trend vor, wurde lediglich der mittlere der Zeitpunkte auf Unterschied getestet.

D'Amico 1998

Diese retrospektiv angelegte Kohortenstudie an zwei amerikanischen Kliniken verglich das PSA-rezidivfreie-Überleben nach Brachytherapie allein oder in Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie mit der Prostatektomie und der externen 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 zei-

gen, dass Gruppenunterschiede erst ab einer Größenordnung von 12–17 Prozent statistische Signifikanz erreicht hätten. Die Signifikanzgrenze für die je nach Risikogruppe durchgeführten paarweisen Vergleiche der Behandlungsgruppen wurde entsprechend 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. In der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben, wie im Berichtsplan vorgesehen, die Ergebnisse der Kombinationstherapie (Brachytherapie in Kombination mit adjuvanter Hormontherapie), da hier der brachytherapiebedingte Effekt nicht abgeleitet werden kann.

D’Amico 2003

In dieser Untersuchung kommt eine Variante der Brachytherapie zum Einsatz. Dabei wird 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 miteinbezogen. So blieben beispielsweise Alter und Tumorstadium 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 werden.

Davis 2001

Bei der in Amerika durchgeführten Studie wurde retrospektiv eine Erhebung der Lebensqualität nach Brachytherapie, Prostatektomie oder externer 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 [66].

Wie bei nicht randomisierten Studien ohne weitere Zuordnungsverfahren nicht anders zu erwarten, zeigen die drei Therapiegruppen bei Studienbeginn auch hier in wichtigen Merkmalen Unterschiede: Patienten aus der Prostatektomie-Gruppe waren signifikant jünger, hatten weniger Begleiterkrankungen und erhielten seltener eine neoadjuvante antiandrogene Therapie. Es fehlen genaue Angaben zum Tumorstadium der Patienten, denn das Patientenkollektiv wurde als eines beschrieben, das entweder ein Stadium $\leq T2a$ oder ein höheres aufwies. 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 (externe 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, externe Strahlentherapie mit einer Verschreibungsdosis von <72 Gy oder ≥ 72 Gy, Brachytherapie (J^{125} , Pd^{103}) und eine Kombinationsbehandlung bestehend aus Brachytherapie und zusätzlicher externer Strahlentherapie. Letztere kommt, auf Grund der fehlenden Aussagekraft bezüglich des „Netto“-Nutzens der Brachytherapie, für die Nutzenbewertung nicht in Betracht. Die Nachbeobachtungsdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug im Median 56 Monate, wobei die Patienten aus den beiden Behandlungsgruppen der externen Strahlentherapie (Verschreibungsdosis von <72 Gy und ≥ 72 Gy) mit insgesamt 72 und 60 Monaten die längste Nachbeobachtungsdauer aufwiesen.

Zwar waren nicht alle potenziellen Störgrößen vor Behandlungsbeginn gleich verteilt, doch haben die Autoren der Studie für diese und eine Reihe weiterer Merkmale im Rahmen eines Cox-Regressionsmodell 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. In einigen der Überlebenszeit-Kurven 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 waren. Für die berichteten 7-Jahres-Überlebensergebnisse stand nur noch eine geringe Anzahl Personen unter Risiko, sodass den Angaben im Ergebnisabschnitt selbst berechnete Konfidenzintervalle beigefügt werden.

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.

Die Quote fehlender Nachbeobachtungsdaten (Lost-to-follow-up) war zwar erheblich, betraf die Behandlungsgruppen aber ungefähr gleich (34 % externe Strahlentherapie-Gruppe, 30 %

radikale Prostatektomie-Gruppe; 32 % Brachytherapie-Gruppe). Wie die Zuteilung zu den drei Interventionsgruppen vonstatten ging, wurde nicht beschrieben.

Lee 2001

Diese prospektiv angelegte Studie mit 90 Patienten eines amerikanischen Zentrums war primär darauf ausgelegt, innerhalb dreier Therapiegruppen – Brachytherapie, radikale Prostatektomie und externe 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 des einen oder anderen Merkmals (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 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 beschränkt 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 bezieht die Datenauswertung mögliche Störgrößen nur unvollständig ein. Zwar werden Merkmale wie der PSA-Ausgangswert, Gleason-Score, Tumorstadium und die neoadjuvante Gabe einer antiandrogenen Therapie in das gerechnete 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 mit 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. Die Daten der Folgepublikation aus dem Jahr 2005 finden keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung, weil sich die Behandlungsmodalitäten dahingehend geändert hatten, dass brachytherapierte Patienten eine zusätzliche externe 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. 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 werden.

Talcott 2003

Diese Studie berichtet von 613 Patienten aus Massachusetts, USA, die im Rahmen einer multizentrisch angelegten, prospektiven Kohortenstudie zu Therapieebenenwirkungen 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 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 extern 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 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 oder mit dreidimensionaler externer 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 Behandlungs-

beginn bestehen blieben. Die Unschärfe dieser Definition offenbart sich im Passus „nach Abschluss der Behandlung“, der für die externe 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 extern bestrahlten Patienten durchschnittlich vier Jahre älter. Die Ergebnisanalyse erfolgt 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 fehlt 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 ^a	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer	Zahl eingeschlossener Patienten	Land/Setting	Relevante Zielkriterien ^b
Beyer 2000	Parallel Retrospektiv Monozentrisch ^c	12/1988–12/1995	Alle: 45 Monate ^d BT ^e : 51 Monate PST ^f : 41 Monate	BT: 695 PST: 1527	USA/ BT ambulant, PST --	Rezidivfreies Überleben
Borchers 2004	Parallel Prospektiv Monozentrisch	ab 1999	Alle: 26 (12–60) Monate ^h	BT: 52 RP ^g : 42	BRD/ --	Lebensqualität Komplikationen
Bradley 2004	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	01/1997–08/2000	BT: 26 Monate ^d 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 ^h RP: 38 (8–100) Monate PST: 38 (8–75) Monate	BT: 66 RP: 888 PST: 766	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben
D'Amico 2003	Parallel Prospektiv Monozentrisch	1997–2002	BT: 4 Jahre ^d RP: 4 Jahre	BT: 227 RP: 406	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben
Davis 2001	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	1995–1999	BT: 22 (16,1) Monate ⁱ 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 ^h BT: 47 Monate RP: 66 Monate PST ^{<72Gy} : 75 Monate PST ^{≥72Gy} : 49 Monate	BT: 950 RP: 1034 PST ^{<72Gy} : 484 PST ^{≥72Gy} : 301	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben
Lee 2001	Parallel Prospektiv Monozentrisch	1998–1999	Alle: 12 Monate	BT: 44 RP: 23 PST: 23	USA/ --	Lebensqualität
Sharkey 2005	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	01/1993–2002	Alle: 3 (1–7) Jahre ^h	BT: 869 RP: 208	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben

Fortsetzung Tabelle 5

Studie	Design ^a	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer	Zahl eingeschlossener Patienten	Land/Setting	Relevante Zielkriterien ^b
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 ^h PST: 36 (12–109) Monate ^h	BT: 145 PST: 137	USA/ --	PSA-rezidivfreies-Überleben Spätkomplikationen
<p><i>a</i> Bei multizentrischen Studien wird die Anzahl der Zentren in Klammern angegeben</p> <p><i>b</i> patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 als „primär“ deklarierte Zielkriterien im Fettdruck</p> <p><i>c</i> Unklar, alle Patienten wurden aus dem Arizona Oncology Services rekrutiert, jedoch wurden Patienten, die mit einer externen Bestrahlung therapiert wurden, von 10 Radioonkologen aus 5 verschiedenen Einrichtungen behandelt</p> <p><i>d</i> Angaben jeweils als Median</p> <p><i>e</i> BT = Brachytherapie</p> <p><i>f</i> PST = Perkutane Strahlentherapie</p> <p><i>g</i> RP = Radikale Prostatektomie</p> <p><i>h</i> Angaben jeweils als Median und Spannweite in Klammern</p> <p><i>i</i> Angaben jeweils als Median und 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 externer Bestrahlung und Brachytherapie
Borchers 2004	Vorhandene Baseline-Lebensqualitätsdaten Tumorstadium T1-T2a N0M0 PSA-Level \leq 10 ng/ml Gleason-Score $<$ 7	Prostatavolumen $<$ 60 ml Maximale Harnflussrate $>$ 10 ml/sec kein signifikantes Restharnvolumen	Neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie
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 „abdominal perineal resektion“		Voroperation mit TURP Harndrang häufiger als alle zwei Stunden Nykturie öfter als alle vier Stunden, wenn diese nicht mit Alpha-4-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	<u>Für Brachytherapiepatienten:</u> Klinisches Tumorstadium \leq T2b PSA-Spiegel \leq 10 ng/ml Gleason-Score \leq 6	<u>Für externe Bestrahlungstherapie:</u> 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> Jod¹²⁵, Verschreibungsdosis von 160 Gy. Palladium¹⁰³, Verschreibungsdosis 120 Gy. Auswahl der Isotopen 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>Perkutane Radiotherapie (PT)</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 Isotopen:</u> Jod¹²⁵ mit einer Verschreibungsdosis von 145 Gy, bei einer maximalen Strahlungsdosis auf die Harnröhre von 250 Gy und Dosis in 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 PT</p>	<p>Radikale Prostatektomie:</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 Angaben</p>
Bradley 2004	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Palladium¹⁰³ 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>Radikale Prostatektomie:</p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> retropubische, blasenhalsschonende Technik, mit oder ohne Nerverhalt. (Methode wurde bereits bei Ragde et al. 1997 beschrieben.)</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Keine Angaben</p>
D’Amico 2003	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> 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 PT</p>	<p>Radikale Prostatektomie</p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben</p> <p><u>Begleittherapie:</u> kein Einsatz einer Begleittherapie in Form von Antiandrogener Therapie</p>

Fortsetzung Tabelle 7

Studie	Brachytherapie	Vergleichsinterventionen
D'Amico 1998	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> transperineale Implantationstechnik mit peripherer Beladung</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Palladium¹⁰³ 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>Radikale Prostatektomie:</p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> radikale retropubische Prostatektomie</p> <p><u>Begleittherapie:</u> keine Angaben</p> <p>Perkutane Radiotherapie:</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 Prostata und der 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 Sicherheitssaum mit median 22 Gy (18–22 Gy) in 1,8–2,0 Gy Einzeldosen</p> <p><u>Begleittherapie:</u> keine Angaben</p>
Davis 2001	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> überwiegend periphere Beladungstechnik, initial homogene Beladung.</p> <p><u>Verwendete Isotope:</u> Palladium¹⁰³ mit einer Verschreibungsdosis von 115 Gy</p> <p><u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 50 % der Patienten</p>	<p>Radikale Prostatektomie:</p> <p><u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben</p> <p><u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 10 % der Patienten</p> <p>Perkutane Radiotherapie:</p> <p><u>Bestrahlungstechnik:</u> 3-D-konformale Radiotherapie 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

Studie	Brachytherapie	Vergleichsinterventionen
Kupelian 2004	<p><u>Brachytherapietechnik</u>: Behandlungskriterien basierten auf den Empfehlungen der American Brachytherapy Society</p> <p><u>Verwendete Isotopen</u>: Jod¹²⁵ mit einer Verschreibungsdosis von 144 Gy (Task Group 43) und Palladium¹⁰³ mit einer Verschreibungsdosis von 136 Gy (National Institute of Standards and Technology 1999 Guidelines)</p> <p><u>Begleittherapie</u>: keine Angaben</p>	<p>Radikale Prostatektomie</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 >6 Monate</p> <p>Perkutane Radiotherapie <72 Gy oder ≥72 Gy</p> <p><u>Bestrahlungstechnik</u>: < 72 Gy Bestrahlung 5 Tage pro Woche Median der Gesamtdosis 68,4 Gy (Spannweite 63,0–83,0)/ ≥ 72 Gy Bestrahlung 5 Tage pro Woche Median der Gesamtdosis 68,4 Gy (Spannweite 63,0–83,0)</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>Verwendete Isotopen: Jod¹²⁵ mit einer Verschreibungsdosis von 144 Gy</p> <p><u>Begleittherapie</u>: neoadjuvante Androgen-Therapie zur Volumenreduktion der Prostata vor dem Einsatz einer Brachytherapie bei 11 Patienten</p>	<p>Radikale Prostatektomie</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 3 Patienten</p> <p>Perkutane Radiotherapie:</p> <p><u>Bestrahlungstechnik</u>: 3-D-konformale Radiotherapie 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 2 Patienten</p>

Fortsetzung Tabelle 7

<p>Sharkey 2005</p>	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben (Angaben zur Technik in früheren Publikationen (Sharkey et al. 2000a, Sharkey et al. 2000b) beschrieben) <u>Verwendete Isotopen:</u> Jod¹²⁵ <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>Radikale Prostatektomie: <u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben <u>Begleittherapie:</u></p>
<p>Talcott 2003</p>	<p><u>Brachytherapietechnik:</u> keine Angaben <u>Verwendete Isotopen:</u> keine Angaben <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben</p>	<p>Radikale Prostatektomie: <u>Prostatektomietechnik:</u> keine Angaben <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben Perkutane Radiotherapie: <u>Bestrahlungstechnik:</u> keine Angaben <u>Begleittherapie:</u> keine Angaben Watchful Waiting: 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 Isotopen:</u> Jod¹²⁵ mit einer Verschreibungsdosis von Minimum 140–160 Gy, Aktivität lag bei 45 mCi (Median) mit einer Spannweite (32–77 mCi), Median Seed-Aktivität 0,70 mCi mit einer Spannweite (0,5–0,92 mCi) <u>Begleittherapie:</u> neoadjuvante antiandrogene Therapie bei 16 Patienten, zwei Monate vor BT</p>	<p>Perkutane Radiotherapie: <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 23 Patienten</p>

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

Studie	Therapie	Patientenzahl			TNM Tumorstadium			Gleason-Score		PSA-Wert		Antian-drogene Therapie
		gesamt ^a	pro Gruppe	Alter	T1	T2	≥T3	≤6	≥7	≤10	>10	
		N	N	Jahre	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	ng/ml	ng/ml	N (%)
Beyer 2000	BT ⁱ	2.222	695	74 ^b	117 (17)	578 (83)	0	578 (84)	105 (16)	473 (69)	217 (31)	0
	PST ^j		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 ^c (6,0)	23 (44)	39 (56)	0	52 (100)	0	6,6 ^c (2,6)		0
	RP ^k		42	65 (4,9)	19 (45)	23 (55)	0	42 (100)	0	6,6 (2,6)		0
Bradley 2004	BT	269	102	69 ^b	63 (64)	35 (35)	1 (1)	74 (83)	15 (17)	6,5 ^h (5,1–9,5)		102
	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)	(~70 %) ^g
	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 ^b	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 ^c (6,7)	84 (82)		19 (19)	5,8 ^c (0,9)		7,4 ^c (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 ^d	512 (54)	438 (47)	0	723 (76)	227 (24)	689 (61)	261 (28)	225 (24)
	RP		1.034	63	500 (48)	534 (52)	0	765 (74)	269 (26)	743 (72)	291 (28)	175 (17)
	PST _{<72}		484	70	181 (38)	303 (63)	0	321 (66)	163 (34)	254 (52)	230 (47)	25 (5)
	PST _{>72}		301	68	144 (48)	157 (53)	0	173 (57)	128 (43)	183 (61)	118 (39)	118 (39)

Forsetzung Tabelle 8

Studie	Therapie	Patientenzahl		Alter	TNM Tumorstadium			Gleason-Score		PSA-Wert		Antian-drogene Therapie
		gesamt ^a	pro Gruppe		T1	T2	≥T3	≤6	≥7	≤10	>10	
		N	N	Jahre	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	ng/ml	ng/ml	N (%)
Lee 2001	BT	90	44	67 ^c (49–79)	26 (59)	18 (41)	0	38 (86)	6 (14)	6,5 (1,3–13,5) ^e		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 ^f (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)	0
Talcott 2003	BT	410	80	64 ^c (42–76)	62 (78)	18 (22)	0	61 (76)	19 (24)	6,3 ^f (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)		--
	WW		19	67 (54–79)	19 (100)	0 (0)	0	15 (78)	4 (22)	6,8 (1,1–14,3)		--
Zelefsky 1999	BT	282	145	64 ^b	98 (68)	47 (32)	0	--	--	6,1 ^b		16 (11)
	PST		137	68	58 (42)	79 (57)	0	--	--	6,6		23 (17)
<p><i>In der Studie wird keine Differenzierung des Merkmals berichtet</i></p> <p><i>a Gesamtzahl in die Studie eingeschlossener Patienten</i></p> <p><i>b Angaben als Median</i></p> <p><i>c Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern</i></p> <p><i>d Angaben als Mittelwerte</i></p> <p><i>e Angaben als Median mit Range in Klammern</i></p> <p><i>f Angaben als Mittelwert mit Range in Klammern</i></p>							<p><i>g Angabe zu allen Seedimplantationen inklusive derer, die extern bestrahlt wurden. Eine Aufschlüsselung nach Seedimplantation ohne externe Strahlentherapie wird nicht berichtet</i></p> <p><i>h Angaben als Median mit Interquartilenbereich</i></p> <p><i>i BT = Brachytherapie</i></p> <p><i>j RP = Radikale Prostatektomie</i></p> <p><i>k PST = Perkutane Strahlentherapie</i></p> <p><i>-- keine Angaben in der Publikation vorhanden</i></p>					

Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Qualitätsmerkmal						
	Vergleichsgruppen parallel (≥50 % Überlappung)	Konsekutiver Patienteneinschluss	Irgendeine Art eines Versuchs der Verblindung	Berücksichtigung von Störgrößen teilweise/vollständig/Nein	Beschreibung des Patientenflusses	Begründung von evtl. Datenverlust	Beurteilung der biometrischen Qualität
Beyer 2000	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Nein	Nein	Grobe Mängel
Borchers 2004	Ja	Ja	Nein	Nein ^b	Nein ^c	Nein	Grobe Mängel
Bradley 2004	Ja	Ja	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
D'Amico 1998	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	-- ^c	Grobe Mängel ^d
D'Amico 2003	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	-- ^c	Grobe Mängel ^d
Davis 2001	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Kupelian 2004	Ja	Ja	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Grobe Mängel ^d
Lee 2001	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	-- ^c	Leichte Mängel
Sharkey 2005	Ja	unklar	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Talcott 2003	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	Ja	Leichte Mängel
Zelefsky 1999	Ja	Ja ^a	Nein	Teilweise	Ja	Nein	Grobe Mängel
<p><i>a</i> 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</p> <p><i>b</i> Auf Grund der Vergleichbarkeit der Ausgangswerte wurde keine Confounderkontrolle durchgeführt. Die Vergleichbarkeit war für die Gruppe der nerverhaltend Operierten nicht gegeben</p>				<p><i>c</i> Es gab keinen Lost-to-follow-up</p> <p><i>d</i> Überschneidung der Kaplan-Meier-Kurven, Qualität der Confounderkontrolle fraglich</p> <p><i>e</i> Gemäß Aussage der Autoren kam es zu keinen Drop-outs (persönliche Kommunikation)</p>			

5.3. Ergebnisse zu Therapiezielen

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

5.3.1. Verlängerung des rezidivfreien Überlebens

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 hat und keine der Studien 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 patientenrelevanten Endpunkten dargestellt, obwohl diese für eine Nutzenbewertung keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zulassen. Auch unterscheiden sich die Studien in ihren Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patienten, in den eingesetzten technischen Varianten der Brachytherapie und nicht zuletzt in der Anwendung verschiedenster Zusatzbehandlungen, von einer externen Strahlentherapie als Boost bis zur anti-hormonellen Behandlung. In Summe schien eine quantitative Zusammenfassung der Resultate zum rezidivfreien Überleben mittels Meta-Analyse nicht adäquat.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 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, welche für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien am anschaulichsten sind.

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, Borchers 2004, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005, Zelefsky 1999). Allerdings unterscheiden sich die Studien darin, wie sie ein Rezidivereignis definieren:

- Sechs der sieben Studien zur Wirksamkeit messen ausschließlich den PSA-Wiederaufstieg nach einem vorgegebenen Algorithmus gemäß ASTRO-Konsensus-Empfehlung von 1997. Sie lassen dabei offen, wie mit klinisch in Erscheinung tretenden Rezidiven, die zeitlich vor dem PSA-Rückfall liegen, umzugehen sei.
- Eine der Studien ergänzt 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 10, 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 bis heute nicht erwiesen. Neben der unbestätigten Verlässlichkeit des PSA-Surrogat-Endpunkts sollte man sich bei der Interpretation der Ergebnisse vor Augen führen, dass in den Studien für die Prostatektomie einerseits und die strahlentherapeutischen Verfahren andererseits prinzipiell unterschiedliche Definitionen angewendet werden. Mehrheitlich wurde für die Strahlenbehandlungen eine flexible individuelle PSA-Schwelle als Rezidivkriterium festgelegt (gemäß ASTRO). 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).

Ergebnisse aus dem Vergleich Brachytherapie mit externer Strahlentherapie

In vier Studien finden sich Informationen zum Wirksamkeitsunterschied der beiden strahlentherapeutischen Verfahren (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 drei Studien (Beyer 2000, D'Amico 1998, Sharkey 2005) werden die Ergebnisse nach Risikogruppen aufgeschlüsselt, die, wenn auch unterschiedlich definiert, so doch auf den gleichen

Parametern fußen (PSA vor Therapiebeginn, Gleason-Score, TNM-Tumorstadium). In zwei der Studien werden mit höherem Risiko für einen Rückfall signifikante Wirksamkeitsunterschiede beobachtet, die in beiden Fällen zu Ungunsten der Brachytherapie ausfallen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 10: 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"> ♣ Definition nach ASTRO erfüllt ♣ Beginn einer antiandrogenen Therapie ♣ Positives Biopsieergebnis nach Therapie ♣ Einmaliger PSA-Anstieg auf ≥ 10 ng/ml ♣ Entwicklung von Fernmetastasen ♣ Tod des Patienten auf Grund der Erkrankung <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	Wurde nicht betrachtet
Borchers 2004	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Definition nach ASTRO erfüllt <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Beginn der Behandlung^(a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Einmaliger Anstieg des PSA-Wertes auf $>0,1$ ng/ml <p><u>Bemerkung:</u> Definition des Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>
D'Amico 1998	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Definition nach ASTRO <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ wie BT/PT
D'Amico 2003	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Definition nach ASTRO <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Nachweisbarer postoperativer PSA-Wert auf $>0,2$ ng/ml <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 wurde definiert als Datum der Diagnose</p>
Kupelian 2004	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Definition nach ASTRO <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ 2 konsekutive nachweisbare PSA-Werte $>0,2$ ng/ml ♣ Der Zeitpunkt des PSA-Rezidivs entspricht dem Zeitpunkt des ersten nachweisbaren PSA-Wertes. <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>
Sharkey 2005	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Einmaliger Anstieg der PSA-Werte auf $>1,5$ ng/ml <u>und</u> eine positive Biopsie. Bei fehlendem positiven Biopsieergebnis, PSA-Anstieg auf $>1,5$ ng/ml, wenn der Wert über dem Ergebnis der vorherigen Messung lag. <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 ab Therapiebeginn</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Einmaliger Anstieg des PSA-Wertes auf $>0,2$ ng/ml <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>
Zelevsky 1999	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Definition nach ASTRO <p><u>Bemerkung:</u> Zeitpunkt 0 nicht explizit definiert</p>	Wurde nicht betrachtet

Beyer 2000 wertete als Rückfall der Erkrankung sowohl den Wiederanstieg des PSA gemäß ASTRO-Empfehlung als auch klinische Hinweise auf ein Rezidiv. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag für beide Behandlungsgruppen zu beiden 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 extern bestrahlten Patienten (kein p-Wert berichtet). Aufgesplittet nach Subgruppen finden sich bei niedrigem und mittlerem Risiko keine bei höherem Risiko statistisch signifikante Unterschiede (mittleres Risiko gemäß PSA allein 10–20 ng/dL: BT 53 % versus PT 70 %, $p = 0,001$; hohes Risiko gemäß Gleason-Score allein 8–10: BT 28 % versus PT 52 %, $p = 0,04$; hohes Risiko gemäß iPSA ≥ 10 –20 ng/dL und Gleason-Score 8–10: BT 23 % versus PT 63 %, $p = 0,05$). Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die üblicherweise verwendete Einheit „ng/mL“ vermutlich einem Tippfehler zufolge als „ng/dL“ berichtet wurde. 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 zu 51 Monaten deutlich (Strahlentherapie zu Brachytherapie).

In ähnlicher Weise fand **D'Amico 1998** nur in höheren Risikogruppen statistisch signifikante Ergebnisse, die dann zu Ungunsten der Brachytherapie ausfielen. Hier werden die beiden Verfahren jeweils mit der Prostatektomie als Referenzverfahren verglichen, sodass aus den Ergebnissen nur ein indirekter Vergleich ableitbar ist. Das Risiko (Hazard Ratio) lag im Verhältnis zur Referenz für die Brachytherapie bei niedrigem Schweregrad der Erkrankung unbedeutend über 1 (1,1, 95 % KI: 0,5–2,7, $p = 0,79$). Für die mittleren Schweregrade errechneten die Autoren für die Brachytherapie ein um den Faktor 3,1 höheres Rezidivrisiko (95% Konfidenzintervall: 1,5–6,1, $p = 0,006$) und für die hohen Schweregrade ein um den Faktor 3,0 höheres Rezidivrisiko (95%-KI: 1,8–5,0, $p = 0,0002$). Die externe Strahlentherapie lag in den entsprechenden Erkrankungsgruppen jeweils gleichauf mit der Prostatektomie (relatives Risiko 0,8, 95%-KI 0,5–1,2, $p = 0,26$ und relatives Risiko 0,9, 95%-KI 0,7–1,1, $p = 0,26$).

Auch in der Studie **Kupelian 2004** zeigte sich, mit Ausnahme einer Subgruppe, kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Nach fünf Jahren zeigten sich folgende rezidivfreie Überlebensraten, definiert über den PSA-Wert: Brachytherapie 83 Prozent, Perkutane Strahlentherapie mit ≥ 72 Gray 81 Prozent (kein p-Wert angegeben). Die Unterscheidung nach Subgruppen mit einer hoch dosierten (≥ 72 Gray) und einer niedrig dosierten externen Strahlentherapie (< 72 Gray) offenbart einen deutlichen Einfluss der Bestrahlungsdosis (51 % bei < 72 Gray versus 81 % bei ≥ 72 Gray).

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-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate für die Brachytherapie von 82 Prozent versus 88 Prozent für die externe Bestrahlung errechnen ($p = 0,09$). Die mediane Nachbeobachtungszeit war im Sinne des Berichtsplans grenzwertig kurz und in beiden Gruppen ungleich, sodass die extern bestrahlten Patienten ein Jahr länger unter Beobachtung standen (mediane Nachbeobachtung: 24 Monate für BT, 36 Monaten für PT).

Ergebnisse aus dem Vergleich Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie

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

In der Studie von **Borchers 2004** betrug das biochemisch-rezidivfreie-Überleben nach einer medianen Beobachtungsdauer von 27 Monaten in der Prostatektomie-Gruppe 96 Prozent (95%-KI: 91–100%) im Vergleich zu 85 Prozent in der Brachytherapie-Gruppe (95%-KI: 74–95%). Allerdings lassen die Autoren unbeantwortet, ob dieses Ergebnis die Subgruppe der nervenschonend operierten Patienten einschließt.

Bei **D'Amico 2003** kommt eine Variante der Brachytherapie zur Anwendung, die so genannte Teilbestrahlung der Prostata. Auch hier zeigt die 5-Jahres-Auswertung der PSA-Rezidive keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gruppe der teilbestrahlten Brachytherapiepatienten lag die Wahrscheinlichkeit für das PSA-rezidivfreie Überleben bei 93 Prozent, für prostatektomierte Patienten bei 95 Prozent. Für diesen 5-Jahres-Schätzer fehlt der p-Wert. Warum die Auswertung der Überlebenszeitdaten auf die Subgruppe derer beschränkt wurde, die eine minimale Nachbeobachtung von zwei Jahren aufwiesen, wird nicht begründet. Von 633 Studienteilnehmern gehen so nur 518 (82 %, eigene Berechnung) in die Auswertung ein. Das eingesetzte Isotop der Wahl wird nicht benannt.

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. Punktschätzer für übliche Zeitspannen nach Therapie/Diagnose, wie beispielsweise die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebenszeit, werden nicht benannt. Das verwendete Cox-Proportional-Hazard-Modell errechnet für die Behandlung mit Brachytherapie im Verhältnis zur Prostatektomie ein statistisch nicht signifikant geringeres relatives Risiko von 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 sind.

Tabelle 11: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben

Studie	Endpunkt	Subgruppe	Zeitpunkt	Behandlungsverfahren			p-Werte ^k	
				BT ^{J,P,i}	RP ⁱ	PST ⁱ	BT/ RP	BT/ PST
Beyer 2000 ^b	PSA+ Klinik	alle	5 Jahre	71 % ^{J,P} (65–77 %)	--	69 % (64–74 %)	0,94	
		alle	7 Jahre	64 % ^{J,P} (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		
Borchers 2004	PSA	alle	3 Jahre	85 % ^J (74–95 %)	96 % ^g (91–100 %)	--	0,04 ^l	--
D'Amico 2003	PSA	alle	5 Jahre	95 % (89–100 %)	93 % (84–100 %)	--	0,16	--
		alle	7 Jahre	90 % (80–99 %)	90 % (81–99 %)	--	0,16	--
D'Amico 1998	PSA	<u>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score, TNM</u>						
		gering	3 Jahre	92 % ^P (81–100 %) ^a	93 % (89–97 %)	94 % (86–100 %)	>0,25	>0,25
		mittel ^e		33 % ^P (6–59 %)	73 % (64–82 %)	75 % (63–88 %)	0,003	0,02
	gering	5 Jahre	88 % ^P (57–100 %)	85 % (75–95 %)	89 % (49–100 %)	>0,25	>0,25	
Kupelian 2004	PSA	alle	5 Jahre	83 % ^{P,J} (79–87 %)	81 % (78–84 %)	81 % (75–87 %) ^c	ns ^h	ns ^h
						51 % (43–59 %) ^d	--	--
		alle	7 Jahre	76 % ^{P,J} (66–86 %)	76 % (71–81 %)	82 % (72–92 %)	--	--
					47 % (39–55 %)	--	--	
Sharkey 2005	PSA	<u>Risiko gemäß iPSA, Gleason-Score</u>						
		gering	5 Jahre	93 % (88–98 %)	93 % (83–100 %)	--	0,93	--
		mittel ^f		84 % (75–93 %)	71 % (54–89 %)	--	0,16	--
		hoch		59 % (34–84 %)	52 % (19–100 %)	--	0,10	--
		gering	6 Jahre	86 % (79–93 %)	93 % (78–100 %)	--	0,93	--
	mittel ^f		82 % (69–95 %)	71 % (45–98 %)	--	0,16	--	
Zelevsky 1999	PSA	alle	5 Jahre	82 % ^J	--	88 %	--	0,09
-- Keine Angaben in der Publikation				g Die Publikation beschreibt nicht, ob das Ergebnis die Subgruppe der nervenschonend Operierten einschließt				
J,P Jod ¹²⁵ , Paladium ¹⁰³				h Aussage gemäß Beschreibung im Text unter Ausschluss der Subgruppe mit ≤72 Gy				
a Die Schätzer und zugehörige Konfidenzintervalle wurden, sofern nicht in der Publikation berichtet, aus Angaben in den Kaplan-Meier-Kurven berechnet				i BT (Brachytherapie), RP (radikale Prostatektomie), PST (perkutane Strahlentherapie)				
b Angaben aus Publikation Brachmann 2000 entnommen				k p-Werte aus Log-Rank-Test für den Gesamtzeitraum				
c,d Strahlendosis > 72 Gray, ≤72 Gray				l Berechnung des p-Werts nicht beschrieben				
e TNM=T2b + 10ng/ml<PSA≤20ng/ml + Gleason=7								
f Entweder 10ng/ml < PSA oder 7 ≤Gleason-Score								

5.3.2. Mortalität

Keine der Studien war darauf angelegt, das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen. In Tabelle 12 sind die in den Studien berichteten Todesfälle zusammengestellt.

In vier der elf Studien werden aufgetretene Todesfälle erwähnt, die Todesursache wird jedoch nur für einen einzigen Patienten benannt. Während die Studie Beyer 2000 keine Aufschlüsselung der Todesfälle nach Therapiegruppen anbietet, kann 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. berichtet 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 [67] 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 [67].

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 aber auch eine diesbezügliche Vergleichbarkeit abgeleitet werden, da keine der Studien entsprechend erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert war.

Tabelle 12: Aufstellung berichteter Todesfälle

Studie	Anzahl Todesfälle (gesamte Fallzahl)				externe Strahlentherapie	mediane Beobachtungsdauer
	insgesamt	Brachytherapie	Prostatektomie			
Beyer 2000	16 (2.222) ^c	--	--	--	--	3,8 Jahre
Borchers 2004	1 (132)	1 (52) ^a	0 (80)	--	--	2,3 Jahre ^e
Kupelian 2004 ^d	--	--	--	--	--	4,7 Jahre
(Potters 2004 ^d)	94 (1.819)	54 (733)	25 (746)	15 (340)	--	4,8 Jahre
Sharkey 2005	62 (1.077)	62 (869) ^b	0 (208)	--	--	3 Jahre

a Todesursache Myokardinfarkt, 6 Monate nach Therapie
b Angaben aus dem Methodikteil der Studie entnommen, Angaben von Todesursachen liegen nicht vor
c Es wurden nur Todesfälle berichtet, die ursächlich auf ein Prostatakarzinom zurückzuführen waren
d Die beiden Publikationen berichten von überlappenden Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Angaben zu Todesfällen
e Mittlere Beobachtungsdauer

5.3.3. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität

In fünf Studien wurden insgesamt 14 verschiedene Instrumente zur Messung der Lebensqualität und Symptome 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 werden 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 [68]. Die logische und auch praktische Konsequenz führt zu einer selten gegebenen Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener Instrumente, selbst wenn diese dem Namen nach das Gleiche messen. 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 dem Gesundheitszustand in Verbindung stehen. Während beispielsweise die Instrumente FACT-G, EORTC-C30, TAG oder SF-36 die gesundheitsbezogene Lebensqualität krankheitsunspezifisch abbilden, zielen deren Erweiterungen auf spezielle Erkrankungen und deren Symptome. Im Rahmen dieses Berichts sind dies der FACT-P, EORTC-PR-25, 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand validierter Normdaten bewertet werden können, liegen solche 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 in einigen Fällen durch unterschiedliche Skalenbreiten, Polaritäten und Maßzahlen erschwert. Das Spektrum der Skalenbreiten reichte von

35–108 Punkten – einmal sind hohe Skalenwerte der Lebensqualität zuträglich, ein andermal abträglich. Die Ergebnisse der Gruppenunterschiede werden als Mittelwert absoluter Punktedifferenzen, 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 (5.3.4).
- (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 G zu finden.

5.3.3.1. 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 externe 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 des Anhang G 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität, lassen diese für den Betrachtungszeitraum 1–2½ Jahre nach der Behandlung keine Überlegenheit der Brachytherapie über deren Alternativen Prostatektomie und externe 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 externe Strahlentherapie betrachtet.

5.3.3.2. Krankheitsspezifische Lebensqualität

In vier Studien wurden fünf Instrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt (UCLA-PCI, FACT-P, EORTC-PR25, Fear of Recurrence, Eigenentwicklung). Von keinem der verwendeten Instrumente werden gleiche Skalen in verschiedenen Studien berichtet. In allen vier Studien wird die Prostatektomie als Behandlungsoption betrachtet, davon zweimal im Vergleich mit einer nervenschonenden Technik (Borchers 2004,

Talcott 2003). Zusätzlich wird die externe Strahlentherapie bei Davis 2001 und kontrolliertes Zuwarten bei Talcott 2003 im direkten Vergleich untersucht. Die Ergebnisse nach nervenerhaltender Behandlung und die Vergleiche mit der Gruppe kontrolliertes Zuwarten werden hier nicht dargestellt, weil in beiden Fällen keinerlei Störgrößenkontrolle für diese Behandlungsoptionen 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 Potenserhaltung und in einer von zwei Studien auch für die obstruktiven/irritativen Beschwerden. Mit Ausnahme eines globalen Summenscores wird gegenüber der externen Strahlentherapie kein Unterschied erkennbar. Das Ergebnis des Summenscores aus der Studie Lee 2001 zeigt die 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 externe 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 externen Strahlentherapie keinen erkennbaren Unterschied.

Geht man der Frage nach, ob sich die Angst vor einem Krankheitsrückfall in einer der drei Behandlungsverfahren von den anderen unterscheidet, 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 strahlentherapierte Patienten.

In einer Studie wird bezüglich des krankheitsspezifischen Instruments FACT-P lediglich der zusammenfassende Gesamtscore berichtet, der keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen Seedimplantation und Prostatektomie erkennen lässt. Die Strahlentherapie erweist sich in diesem Score als statistisch signifikant der Brachytherapie überlegen.

5.3.3.3. Funktion und Symptome

In drei Studien (Davis 2001, Borchers 2004, Bradley 2004) werden Instrumente eingesetzt, die gezielt oder im Rahmen von Lebensqualitätsbefragungen krankheits- bzw. therapiebedingte Symptome und Einschränkungen von Organfunktionen erfasst haben, ohne dabei eine Bewertung dieser Symptome durch den Patienten zu erfragen (AUA-SI, Subskalen des SF-36/EORTC-C30/UCLA-PCI). Zwar werden in drei der Studien übereinstimmende und damit direkt vergleichbare Skalen berichtet, doch aus der Studie Lee 2001 können hierzu keine Ergebnisse entnommen werden, weil für den hier interessierenden Zwischengruppenvergleich nur ein, wenn auch signifikanter, so doch nur globaler p-Wert im Rahmen einer Kovarianzanalyse berichtet wurde. Verglichen wurde in jeder der drei Studien mit der Prostatektomie und zusätzlich einmal mit der externen 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 überlegen 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 die Resultate für diese Skalen ohne weitere Begründung zu anderen Zeitpunkten dargestellt, als dies im Methodenteil der Publikation für alle Zielgrößen festgelegt worden war.

Alle zwei 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 externe 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				
		Borchers 2004	Bradley 2004	Davis 2001	Lee 2001	Talcott 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 ^a	
	Trial Outcome Index (TOI)				ja ^a	
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 Association Symptom Score)	Total Symptom Score		ja	ja	ja ^a	
	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 werden nur globale p-Werte berichtet</i>						
<i>Markierung der übereinstimmend berichteten Skalen</i>						

Tabelle 14: Zuordnung von Skalen verschiedener Instrumente zu den in Tabelle 15 und Tabelle 16 dargestellten Kategorien der Lebensqualität (Tabelle beidseitig)

		Bewertung									
		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 ^a	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	
EORT C			Role	Emotional	Social		Cognitive		Sexual Functioning		
			1	1	1		1		1		
SONS-TIGE		TAG Life									
		1									
STUDIEN		Bradley ^b Davis	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley Borchers	Davis Bradley	Borchers	Lee	Davis Borchers Talcott	Davis Talcott	Talcott
									1	1	1
									Eigenentwicklung Sexual Function	Eigenentwicklung Urinary Obstructi-ve/Irritative	Eigenentwicklung Urinary Inconti-nence
									1	1	1

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	Schmerz	Vitalität	Sexualfunktion	Harntrakt-symptome	Irritative Symptome	Obstruktive Symptome	Inkontinenz-symptome	Darmfunktion	Körperliche Funktion
	Rückfall									
		Pain	Energy/ Fatigue							Physical Function
		1	1							1
Bowel Bothersomeness										
1										
				Sexual Function						
				1						
					Urinary Function				Bowel Function	
					1				1	
										Physical (Functioning)
										1
	FOR Fear of Recurrence				AUA-SS (=IPSS)	AUA-SS AUA-I (irritative)	AUA-SS AUA-O (obstructive)			
	1				2	1	1			
Eigenentwicklung Bowel problems										
1										
Davis Talcott	Davis	Davis	Davis	Davis	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 G)

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

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

Tabelle 16: Übersicht Ergebnisse zu Funktionsskalen und Symptomskalen

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

a Abkürzungen: BT = Brachytherapie, RP = Radikale Prostatektomie, PST = Perkutane Strahlentherapie
b Es wurden nur nicht adjustierte Werte für AUA-SS berichtet
c Signifikanz wurde aus den Angaben in der Publikation selbst berechnet
d Es werden auch 12 u. 36 Monatsdaten angegeben, von den bei 12 Monaten der Unterschied signifikant berichtet wird
 () p-Werte wurden in der Originalpublikation nur qualitativ berichtet, sodass hier kein Trend ablesbar war

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 Enddarmlstörungen	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			

5.3.4. 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 werden unerwünschte Therapieeffekte nicht konkret beschrieben. Lediglich zwei Studien (Borchers 2004, Zelefsky 1999) berichten neben anderen Zielkriterien 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 externen 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 externen 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 externer 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 Art der Komplikation	Häufigkeiten der Komplikation (%) ^(a)		
	Brachytherapie	Vergleichsintervention		Brachytherapie	Prostatektomie	Perkutane Strahlentherapie
Borchers 2004	* / 52	* / 80 RP untergliedert in RP+NS ^f 38 RP 42	Bluttransfusionen Wundinfektionen Hämatome Rhabdomyolyse Neuropraxie Harnverhalt Harndrang Strangurie Dranginkontinenz Stuhldrang Hämaturie Chirurgische Nachbehandlung	- - - - - 4 (9) 15 (33) 6 (13) 3 (7) 3 (7) 2 (4) 1 (2)	2 (3) ^c 2 (3) ^c 2 (3) ^c 1 (1) ^c 2 (3) ^c 3 (4) ^c - ^c - ^c - ^c - ^c - ^c 0 (0) ^c	
Zelevsky 1999 ^(d)	* / 145	* / 137 PRT	<u>Komplikationen des Harntrakts</u> akut Grad 1 akut Grad 2 akut Grad 3 (Harnverhalt) akut Grad 4 spät Grad 1 spät Grad 2 spät Grad 3 (Strikturen) spät Grad 4 Rekatheterisierung <u>Komplikationen des Rektums</u> akut Grad 1 spät Grad 0-1 spät Grad 2 (rektale Blutungen) spät Grad 3 spät Grad 4 <u>Komplikationen der Sexualfunktion^e</u> Impotenz	- - 5 (3) - 90 (62) 45 (31) 10 (7) - 5 (3) - 139 (96) 6 (4) - - 28 (21)	80 (58) 57 (42) - - 124 (91) 11 (8) 2 (1) - 0 (0) - 118 (86) 157 (94) 10 (6) - - 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						
c Zusammengefasste Ergebnisse aus den Gruppen RP und RP+NS						
d Eine genaue Beschreibung der Schweregrade und der damit in Verbindung stehenden Komplikationen wurde in der Publikation Zelevsky 1999 nicht gegeben.						
e Bezogen auf Patienten mit normaler Potenz vor der Behandlung (Brachytherapie: 132, externe Strahlentherapie: 101)						
f Radikale Prostatektomie mit nervenschonender Technik						

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 externer 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 extern bestrahlten versus 53 Prozent bei brachytherapierten Patienten erreichten. Im Unterschied zur Dysfunktion zählte die Zahl der impotenten Patienten in der Gruppe der extern 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.

5.3.5. Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generelle Vermeidung von Krankenhausaufenthalten

In den eingeschlossenen Studien sind 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 liegen nicht vor.

5.3.6. Reduktion von krankheitsbedingten 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.

5.3.7. Reduktion erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion

Keine der elf eingeschlossenen Studien liefert Daten zu dieser Zielgröße.

5.3.8. Reduktion der 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 postoperati-

ven Tag beschrieben. Zelefsky 1999 berichtet beim Vergleich mit der externen 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.

5.4. 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 2.577 um Duplikate bereinigte Veröffentlichungen, die laut Titel, Zusammenfassung oder Verschlagwortung thematisch passende Schlüsselwörter enthielten. Von diesen schienen 339 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 Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen geeignet.

Studienpool/Setting

Die 10.748 Patienten dieses Studienpools waren in Studienpopulationen von minimal 94 bis maximal 2.222 Patienten eingeschlossen und wurden zwischen medianen 1,5 bis 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 sieben 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 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.

Ergebnisse zu den Therapiezielen

Verlängerung des Gesamtüberlebens

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 beiläufig 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.

Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens

In sechs von sieben 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 bis zu 56 Monaten. Zu keinem Zeitpunkt lassen die Ergeb-

nisse einen klaren Unterschied zu den Behandlungsoptionen radikale Prostatektomie und externe 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-Wiederaufstieg 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 Wiederaufstieg 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.

Reduktion von krankheitsbedingten 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.

Besserung bzw. Erhalt sowohl der krankheitsspezifischen als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten

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 externen Strahlentherapie nur aus zwei Studien vor. Die Ergebnisse der Vielzahl eingesetzter Instrumente wurden zu drei Aspekten zusammengefasst:

- (1) Die *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 externen Strahlentherapie legt eine Studie einen Vorteil der Brachytherapie bei der „Enddarmfunktion“ nahe, der sich dort allerdings nicht eindeutig bei der „Beinträchtigung 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 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 Dokumen-

tation von Datenverlust (Drop-outs, Lost-to-follow-Up etc.) belastet die Ergebnisse, insbesondere nach längerer Nachbeobachtungszeit.

Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und -komplifikationen

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.

Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generell Vermeidung von Krankenhausaufenthalten

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

Reduktion der 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.

Reduktion 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 [50]. Andererseits reicht dies allein für einen Nutzenbeleg nicht aus. Voraussetzung hierfür wäre, wenn schon keine Überlegenheit, zumindest eine Vergleichbarkeit im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben oder gar die krankheitsspezifische oder Gesamtmortalität. Aus den vorliegenden Daten kann kein entsprechender Schluss gezogen werden, da dies 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 bis heute nicht erwiesen. 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* (nach American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel¹).

¹„Biochemical failure is not justification per se to initiate additional treatment. It is not equivalent to clinical failure.“ „No definition of PSA-failure has, as yet, been shown to be a surrogate for clinical progression or survival.“ (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 1997, Vol 37, 1035–1041)

Ein aktueller Versuch aus dem Jahr 2005, die Validität des Biomarkers 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 [69] 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 [70]. 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 externen 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.

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 akzeptiert wird [71]. 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 [71,72]. Es existiert bislang lediglich eine randomisierte Studie aus Schweden (mit insgesamt ca. 700 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom), die dieses Erfordernis für die radikale Prostatektomie erfüllt [15,73]. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit kontrolliertem Abwarten wurde ein statistisch signifikanter Vorteil im 10-Jahres-Gesamtüberleben nachge-

wiesen (Differenz absolut 5 %, $p = 0.040$). Die Unterschiede für das Auftreten von Fernmetastasen betragen absolut 10 Prozent ($p = 0.004$).

Hieraus 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 [23,24] ein erkennbar höheres Risiko aufwiesen: 50 Prozent der Patienten hatten ein iPSA >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 [74]. 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.

Wenn also die Durchführung einer *randomisierten* Studie zum Nachweis des patientenrelevanten Nutzens einer Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie aus welchen Gründen auch immer kaum mehr 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 externen Strahlentherapie ist noch problematischer, da für diese selbst der Wirksamkeitsnachweis gemäß einer aktuellen systematischen Übersicht auf diesem Gebiet offenbar noch aussteht [75]. 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 externe 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 [76]. Womöglich wäre eine entsprechend vergleichende Studie eine weitere und ggf. einfacher realisierbare Option, 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 gelegten 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 könnten. 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 [13,14,77]. In allen wird der Mangel an interpretierbaren Studien beklagt, sodass die offenbar rasche, unkontrollierte Verbreitung der Methode in der Versorgung bedenklich erscheint.

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 externen Strahlentherapie finden sich aus 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 konventionellen Behandlungsoptionen zu definieren.

8. LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Beyer 2000

- 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.

Borchers 2004

- 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.

Bradley 2004

- 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

- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE 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.

D'Amico 2003

- 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.

Davis 2001

- 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

- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP 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, Kupelian PA 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.

Lee 2001

- 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.

Sharkey 2005

- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3(3): 250-257.
- 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.

Talcott 2003

- 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.

Zelefsky 1999

- Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A 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.
- [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.
- [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] Stellungnahmen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Prostataseedimplantation zum Fragenkatalog des G-BA vom 24.4.2002 zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2002.
- [21] Stellungnahmen der Arbeitsgruppe Vaterstetten zum Fragenkatalog des Vorstandes der Bundesärztekammer und des Vorstandes der kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 26.4.2002 zur Beauftragung einer gemeinsamen HTA-Arbeitsgruppe zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2002.
- [22] Stellungnahmen des BVMed zum Fragenkatalog des G-BA vom 7.10.2003 zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2003.
- [23] 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.

- [24] 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.
- [25] Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 804–818.
- [26] IQWiG. Berichtsplan zum Bericht "Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands 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_N04_02.pdf.
- [27] Roehrborn CG, Preminger G, Newhall P, Denstedt J, Razvi H, Chin LJ, Perlmutter A, Barzell W, Whitmore W, Fritsch R, Sanders J, Sech S, Womack S. 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Moher D, Schulz KF, Altman DG, Lepage L. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191–1194.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557–560.
- [34] Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, Nyquist L 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.

- [35] 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.
- [36] Herstein A, Wallner K, Merrick G, Mitsuyama H, Armstrong J, True L, Cavanagh W 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.
- [37] Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, Grossfeld GD, Kane CJ, Mehta SS, Carroll PR 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, Given RW, Lynch DF, Shaves M, Burke BL 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.
- [43] Wallner K, Merrick G, True L, Kattan MW, Cavanagh W, Simpson C, Butler W 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.
- [44] 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.

- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiother-

- apy ≥ 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.
- [57] Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3(3): 250-257.
- [61] 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.
- [62] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A 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.
- [63] Consensus statement: Guidelines for psa following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-1041.
- [64] Zagras GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radioation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 213-221
- [65] 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.
- [66] Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 1180-1184.
- [67] 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.

- [68] Fairclough DL. Patient reported outcomes as endpoints in medical research. *Stat Methods Med Res* 2004; 13(2): 115-138.
- [69] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med.* 1989; 8(4): 431-40. .
- [70] 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).
- [71] Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality - results of a systematic review. *Biometrical J* 2005; 47: 12-27.
- [72] 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>.
- [73] Holmberg L, Bill-Axelsson 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.
- [74] 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.
- [75] Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic review of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316-381.
- [76] Bratt O. Watching the face of Janus - active surveillance as a strategy to reduce overtreatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* [Online-Ausgabe] 2006; 50(3): 410-412. Gelesen unter: http://www.urotoday.com/31/european_urology/september_2006_editorials/watching_the_face_of_janus_active_surveillance_as_a_strategy_to_reduce_overtreatment_for_localised_prostate_cancer.html.
- [77] Medical services advisory committee. MSAC application 1089: Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Canberra ACT: MSAC; 2005.

Anhang A – Suchstrategie

Ovid: MEDLINE – Primärrecherche

Datum der Suche: 8.12.2005 – 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 tumor\$ or neoplas\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or sarcoma\$ or malignancy\$ or abnormality\$ or anaplasia\$ or (invasive adj3 growth) or metastasis or oncologic\$).ab,ot,ti.	1350048
3	1 or 2	1984555
4	exp PROSTATE/	18209
5	prostate\$.ab,ot,ti.	75969
6	4 or 5	78560
7	3 and 6	53962
8	exp RADIOTHERAPY/	81694
9	(radiotherapy\$ or radiation\$ or irradiation\$ or (isotope\$ or x-ray\$ or curie\$ or external beam) and (therapy\$ or treatment\$ or regiment)) or (targeted adj3 radio\$).ab,ot,ti.	260360
10	8 or 9	285158
11	exp BRACHYTHERAPY/	9987
12	brachytherapy\$.ab,ot,ti.	6105
13	11 or 12	11043
14	(interstitial\$ or internal\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$).ab,ot,ti.	498838
15	10 and 14	19691
16	((seed\$ or strand\$ or capsule\$ or pellet\$ or iodine or palladium\$ or iridium\$ or gold) and (implant\$ or deposit\$ or install\$ or embed\$ or insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	15290
17	13 or 15 or 16	40396
18	7 and 17	2242
19	exp RADIOTHERAPY, HIGH-ENERGY/	13543
20	exp RADIOTHERAPY, CONFORMAL/	2601
21	conformal radiotherapy\$.ab,ot,ti.	894
22	(imrt or intensity modulated radiotherapy\$).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\$ acceleration\$ or pion\$ or meson\$).ab,ot,ti.	95741

#	Search History	Results
24	(therapy\$ or radiation\$ or beam\$ or boost\$ or treatment\$ or regiment).ab,ot,ti.	2207376
25	19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)	36243
26	7 and (10 or 25)	7915
27	exp PROSTATECTOMY/	12402
28	prostatectomy\$.ab,ot,ti.	9720
29	(prostate\$ adj5 (resection\$ or surgery\$ or operation\$ or extirpation\$ or removal\$ or dissection\$ or excision\$ or ablation\$)).ab,ot,ti.	6247
30	7 and (27 or 28 or 29)	9895
31	((watchful\$ adj5 waiting\$ or "watch and wait" or expectant management\$ or (wait adj5 see) or (active\$ or control\$) adj5 surveillance\$).ab,ot,ti.	5851
32	7 and 31	371
33	exp PLACEBO/	24212
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy\$).ab,ot,ti.	94886
35	7 and (33 or 34)	449
36	18 and (26 or 30 or 32 or 35)	2174
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
45	43 not 44	327337
46	CLINICAL TRIAL.pt.	420410
47	exp CLINICAL TRIALS/	171709
48	(clinical\$ adj25 trial\$).ab,ot,ti.	115947
49	((single\$ or double\$ or triple\$ or quadruple\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ab,ot,ti.	83426
50	PLACEBO.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
56	55 not 45	350586
57	COMPARATIVE STUDY.hw.	1233790
58	exp EVALUATION STUDIES/	539139
59	FOLLOW UP STUDIES.hw.	308818
60	PROSPECTIVE STUDIES.hw.	195111
61	(control\$ or prospective\$ or volunteer\$).ab,ot,ti.	1591507
62	or/57-61	3165426
63	62 not 44	2229328

#	Search History	Results
64	63 not (45 or 56)	1760387
65	45 or 56 or 64	2438310
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
72	or/66-71	2415935
73	limit 36 to "review articles"	401
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 HTAS\$).ab,ot,ti.	746
78	or/74-77	149669
79	36 and (65 or 72 or 73 or 78)	1650
80	limit 79 to humans	1629
81	remove duplicates from 80	1602

Ovid: Medline – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.6.2006 – 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 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.	1493125
3	1 or 2	2157512

#	Search History	Results
4	exp PROSTATE/	18728
5	prostat\$.ab,ot,ti.	83520
6	4 or 5	86136
7	3 and 6	60202
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
10	8 or 9	321906
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
18	7 and 17	2452
19	exp RADIOTHERAPY, HIGH-ENERGY/	14175
20	exp RADIOTHERAPY, CONFORMAL/	3056
21	conformal radiotherap\$.ab,ot,ti.	1045
22	(imrt or intensity modulat\$ radio-therap\$).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
25	19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)	40523
26	7 and (10 or 25)	8777
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
30	7 and (27 or 28 or 29)	10430
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
32	7 and 31	425
33	exp PLACEBOS/	25228
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	102691
35	7 and (33 or 34)	517
36	18 and (26 or 30 or 32 or 35)	2369
37	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	226999

#	Search History	Results
38	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	73527
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.hw.	45846
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
45	43 not 44	354613
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
56	55 not 45	406376
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
64	63 not (45 or 56)	1919852
65	45 or 56 or 64	2680841
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
72	or/66-71	2637304
73	limit 36 to "review articles"	429
74	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/	6592
75	exp QUALITY ASSURANCE, HEALTH CARE/	152384
76	exp PROFESSIONAL REVIEW OR-	2654

#	Search History	Results
	GANIZATIONS/	
77	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$.ab,ot,ti.	879
78	or/74-77	159123
79	36 and (65 or 72 or 73 or 78)	1799
80	limit 79 to humans [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained]	1778
81	remove duplicates from 80	1751
82	limit 81 to ed="20051206-20060618"	119

Ovid: EMBASE – Primärrecherche

Datum der Suche: 8.12.2005 – 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
7	3 and 6	46509
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
10	8 or 9	240908
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

#	Search History	Results
17	13 or 15 or 16	37646
	18 7 and 17	2129
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
	25 19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)	24756
	26 7 and (10 or 25)	7677
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
	30 7 and (27 or 28 or 29)	9058
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
	32 7 and 31	339
33	exp PLACEBO/	82067
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	91536
	35 7 and (33 or 34)	698
	36 18 and (26 or 30 or 32 or 35)	2059
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
	44 42 not 43	388313
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
	54 53 not 44	565989

#	Search History	Results
55	exp COMPARATIVE STUDY/	228446
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
	62 61 not (44 or 54)	1016305
	63 44 or 54 or 62	1970607
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
	70 or/64-69	2057102
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
	76 or/71-75	657693
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 HTAS).ab,ot,ti.	840
	81 or/77-80	500454
	82 36 and (63 or 70 or 76 or 81)	1628
	83 limit 82 to human	1530
	84 remove duplicates from 83	1527

Ovid: EMBASE – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.6.2006 – 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 tumor\$ or neoplas\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or malignancy\$ or abnormality\$ 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
7	3 and 6	49373
8	exp RADIOTHERAPY/	119139
9	(radiotherapy\$ or radiation\$ or irradiation\$ or ((isotope\$ or x-ray\$ or curie\$ or external beam) and (therapy\$ or treatment or regiment)) or (targeted adj3 radio\$)).ab,ot,ti.	213827
10	8 or 9	250947
11	exp BRACHYTHERAPY/	10500
12	brachytherapy\$.ab,ot,ti.	6328
13	11 or 12	11327
14	(interstitial\$ or internal\$ or intracavity or implant\$ or isotope\$).ab,ot,ti.	434771
15	10 and 14	19155
16	((seed\$ or strand\$ or capsule\$ or pellet\$ or iodine or palladium\$ or iridium\$ or gold) and (implant\$ or deposit\$ or install\$ or embed\$ insert\$ or afterload\$)).ab,ot,ti.	14180
17	13 or 15 or 16	39445
18	7 and 17	2316
19	exp MEGAVOLTAGE RADIOTHERAPY/	1200
20	exp COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY/	1176
21	conformal radiotherapy\$.ab,ot,ti.	936
22	(imrt or intensity modulated\$ radiotherapy\$.ab,ot,ti.	1392
23	(photon\$ or proton\$ or neutron\$ or hadron\$ or heavy ion\$ or charged ion\$ or megavoltage\$ or high-energy\$ or particle\$ acceleration\$ or pi-meson\$ or pion\$).ab,ot,ti.	90567
24	(therapy\$ or radiation\$ or beam\$ or boost\$ or treatment or regiment).ab,ot,ti.	1942034
25	19 or 20 or 21 or 22 or (23 and 24)	26122
26	7 and (10 or 25)	8209
27	exp PROSTATECTOMY/	10163
28	prostatectomy\$.ab,ot,ti.	8796
29	(prostat\$ adj5 (resection\$ or surgery or	5507

#	Search History	Results
	operation or extirpation or removal or dissection\$ or excision\$ or ablation\$).ab,ot,ti.	
30	7 and (27 or 28 or 29)	9709
31	((watchful\$ adj5 waiting) or "watch and wait" or expectant management or (wait adj5 see) or ((active or control\$) adj5 surveillance\$)).ab,ot,ti.	5208
32	7 and 31	370
33	exp PLACEBO/	87380
34	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	95084
35	7 and (33 or 34)	798
36	18 and (26 or 30 or 32 or 35)	2242
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
44	42 not 43	413189
45	exp CLINICAL TRIALS/	391809
46	(clinical\$ adj25 trial\$).ab,ot,ti.	115595
47	((single\$ or double\$ or triple\$ or quadruple\$) 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
54	53 not 44	578000
55	exp COMPARATIVE STUDY/	243111
56	exp EVALUATION STUDIES/	42068
57	exp FOLLOW UP/	190018
58	exp PROSPECTIVE STUDY/	56472
59	(control\$ or prospective\$ or volunteer\$).ab,ot,ti.	1433098
60	or/55-59	1792672
61	60 not 43	1392603
62	61 not (44 or 54)	1071470
63	44 or 54 or 62	2062659
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-compare\$ or case-referent\$ or evaluation\$ or follow up\$ or case-control\$ or cohort\$ study\$ or observation\$ study\$ or intervention\$ study\$).ab,ot,ti.	2079422

#	Search History	Results
66	CONTROL GROUPS/	262
67	(evaluation stud\$ or control group\$).ab,ot,ti.	129618
68	MULTICENTER STUDIES/	35463
69	(multi?center adj3 stud\$).ab,ot,ti.	13463
70	or/64-69	2146512
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
76	or/71-75	703025
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
81	or/77-80	540631
82	36 and (63 or 70 or 76 or 81)	1786
83	limit 82 to human	1685
84	remove duplicates from 83	1679
85	limit 84 to em="200545-200624"	174

Ovid: CINAHL – Primärrecherche

Datum der Suche: 8.12.2005 – 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

#	Search History	Results
4	exp PROSTATE/	134
5	prostat\$.ab,ot,ti.	3015
6	4 or 5	3033
7	3 and 6	2346
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
10	8 or 9	6082
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
18	7 and 17	110
19	exp COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY/	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
24	19 or 20 or 21 or (22 and 23)	544
25	7 and (10 or 24)	286
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
29	7 and (26 or 27 or 28)	352
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
31	7 and 30	54
32	exp PLACEBOS/	2903
33	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	7013

#	Search History	Results
34	7 and (32 or 33)	19
35	18 and (25 or 29 or 31 or 34)	105
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
54	38 or 46 or 53	167103
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
60	or/55-59	129579
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
65	or/61-64	54775
66	exp OUTCOME ASSESSMENT/	3536
67	exp QUALITY OF HEALTH CARE/	88265

#	Search History	Results
68	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$).ab,ot,ti.	23
69	or/66-68	88279
70	35 and (54 or 60 or 65 or 69)	54
71	70 not ANIMALS/	54
72	remove duplicates from 71	54

Ovid: CINAHL – Nachrecherche

Datum der Update-Suche: 18.6.2006 – 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
7	3 and 6	2531
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
10	8 or 9	6589
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
18	7 and 17	119

#	Search History	Results
19	exp COMPUTER ASSISTED RADIO-THERAPY/	13
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
24	19 or 20 or 21 or (22 and 23)	599
25	7 and (10 or 24)	313
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
29	7 and (26 or 27 or 28)	358
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
31	7 and 30	56
32	exp PLACEBOS/	3135
33	(placebo\$ or (sham adj5 treatment) or dummy).ab,ot,ti.	7707
34	7 and (32 or 33)	20
35	18 and (25 or 29 or 31 or 34)	114
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
54	38 or 46 or 53	181970
55	CASE CONTROL STUDIES/	10061
56	(compare? or comparative or comparison\$ or	129065

#	Search History	Results
	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.	
57	CONTROL GROUP/	1715
58	(evaluation stud\$ or control group\$).ab,ot,ti.	10006
59	(multi?center adj3 stud\$).ab,ot,ti.	939
60 or/55-59		137939
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 overview\$) and (database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane\$ or cinahl or systemat\$))).ab,ot,ti.	13959
65 or/61-64		59062
66	exp OUTCOME ASSESSMENT/	3872
67	exp QUALITY OF HEALTH CARE/	95839
68	(human technolog\$ as?es?ment\$ or HTA\$).ab,ot,ti.	28
69 or/66-68		95857
70 35 and (54 or 60 or 65 or 69)		61
71 70 not ANIMALS/		61
72 remove duplicates from 71		61
73 limit 72 to ew="20051201-20060603"		5

Wiley: COCHRANE – Primärrecherche

Datum der Suche: 8.12.2005

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: 21.6.2006

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

ID Search	Hits
#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
#26 (#8 AND #25)	500
#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
#31 (#8 AND #30)	398
#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
#36 (#8 AND #35)	312
#37 (#19 AND (#26 OR #31 OR #36))	90
#38 (#37), from 2005 to 2006	19

ANHANG B – Liste der im Volltext überprüften aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

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, Engenhardt-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 Oncol* 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 Oncol* 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. 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.
51. 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.
52. Wu CS, Ennis RD, Schiff PB, Lee EK, Zaider M. Dosimetric and volumetric criteria for selecting a source activity and a source type (^{125}I or ^{103}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}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 125I- oder 103Pd-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-naïve 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. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. Pedley ID. Transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for carcinoma of the prostate. *Surg Oncol* 2002; 11(38749): 25-34.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Radioactive seed implantation for prostate cancer. *Tecnologica* 1995: 8-9.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
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, 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.
77. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol* 1995; 1(2): 72-80.
78. 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>.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Vikram B. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82(1): 229-230.
83. 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.
84. Wirth M, Froschermaier S. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1, T2). *Der Urologe B* 1998; 38(5): 429-430.
85. 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.
86. Wolff JM, Hammerer P. Behandlung des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2000; 6(2): 144-146.

87. Zimmermann F, Molls M. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 1996; 3(2): 229-234.
88. 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.
89. 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 – Durchsuchte Datenbanken für systematische Übersichten

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
	26	MUHC Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre
	Neuseeland	27
Niederlande	28	GR Health Council of the Netherlands
Österreich	29	ITA Institut für Technikfolgenabschätzung der österreichischen

Land	Nr.	HTA-Organisationen und Institute	
			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

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 càncer 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. Brakysterapi ved prostatakrefte. 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 – Antworten der Autoren

Elektronische Antwort von Herrn Wallner:

Hi.

We have accrued 600 patients total. Full report to be written in January 2007. Prior papers were arbitrary subgroup analyses. Number increased to 600 to allow better subgroup analyses (accrual was much faster than we anticipated!).

Kent Wallner

Elektronische Antwort von Frau Buron:

Cher Monsieur,

Suite à votre courrier adressé au Dr Alain Livartowski (Institut Curie) concernant l'étude "Évaluation médico-économique de la curiethérapie dans le cancer localisé de la prostate comparée à la prostatectomie radicale et à la radiothérapie externe" je vous confirme que les deux publications que vous listez se réfèrent à la même étude.

* Publications supplémentaires

Un deuxième rapport, portant sur les résultats à 1 an a été remis au Ministère de la Santé en mars 2004.

Par ailleurs, nous avons soumis, dans le courant du mois d'avril 2006, l'article princeps portant sur les résultats à 2 ans à la revue "International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics" et sommes dans l'attente de leur réponse. Cette publication tiendra lieu de rapport final.

* Si vous êtes intéressé, je vous propose de vous envoyer par courrier le 1er rapport remis au Ministère, dans lequel est présenté le protocole de l'étude. Merci de me l'indiquer.

* Au total, de mars 2001 à juin 2002, 546 patients satisfaisant les critères d'éligibilité de l'étude ont été traités pour leur cancer localisé de la prostate par curiethérapie (N=308), prostatectomie radicale (N=127) ou radiothérapie externe (N=111).

Je serai très intéressée par les conclusions de votre évaluation de la curiethérapie et vous serais reconnaissante de me faire parvenir un exemplaire de votre rapport quand celui-ci sera disponible.

En espérant avoir répondu à votre demande.

Cordialement

Catherine Buron

ANHANG F – Tabellen zu wesentlichen Charakteristika der Studien

Tabelle 18: Wesentliche 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 (%)			
Beyer 2000	2222	BT:	74 ^a	T1 alle	2-4	0-4	BT: K.A.	BT: K.A.	BT:	K.A.		
			PST:	74 ^a	BT: 117 (17)	BT: 145 (21)					BT: 128 (19)	PST: K.A.
		BT:	74 ^a	PST: 290 (19)	PST: 434 (28)	PST: 132 (9)	BT: 345 (50)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0	
				T2 alle	5-6	>4-10						PST: 565 (37)
		BT:	74 ^a	BT: 578 (83)	BT: 433 (63)	BT: 345 (50)	BT: 565 (37)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0	
				PST: 1238 (81)	PST: 705 (46)	PST: 565 (37)						PST: 332 (22)
		BT:	74 ^a	BT: 116 (8)	BT: 85 (13)	BT: 144 (21)	BT: 116 (8)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0	
				PST: 116 (8)	PST: 268 (18)	PST: 481 (32)						PST: 332 (22)
		BT:	74 ^a	BT: 20 (3)	BT: 20 (3)	BT: 73 (10)	BT: 20 (3)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0	
				PST: 116 (8)	PST: 116 (8)	PST: 332 (22)						PST: 116 (8)
BT:	74 ^a	BT: 12 (2)	BT: 12 (2)	BT: 5 (<1)	BT: 12 (2)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0			
		PST: 5 (<1)	PST: 5 (<1)	PST: 18 (1)						PST: 5 (<1)	PST: 18 (1)	PST: 0
BT:	74 ^a	BT: 12 (2)	BT: 12 (2)	BT: 5 (<1)	BT: 12 (2)	BT: 481 (32)	BT: 73 (10)	BT: 5 (<1)	BT: 0			
		PST: 5 (<1)	PST: 5 (<1)	PST: 18 (1)						PST: 5 (<1)	PST: 18 (1)	PST: 0
Borchers 2004	132	BT:	67 (6,0) ^b	T1c	2-4	6,6 (2,6) ^b	BT: K.A.	BT: K.A.	BT:	0		
			RP:	65 (4,9) ^b	BT: 23 (44)	BT: 21 (40)					RP: 6,6 (2,6) ^b	RP: K.A.
		BT:	67 (6,0) ^b	RP+NS: 59 (4,6) ^b	RP: 19 (45)	RP: 18 (42)	RP+NS: 14 (38)	RP+NS: 6,4 (2,8) ^b	RP+NS: K.A.	RP+NS: K.A.	RP+NS:	0
				RP+NS: 59 (4,6) ^b	RP+NS: 22 (58)	RP+NS: 14 (38)	RP+NS: 14 (38)	RP+NS: 6,4 (2,8) ^b				
		BT:	67 (6,0) ^b	BT: 39 (56)	BT: 39 (56)	BT: 31 (60)	BT: 39 (56)	BT: 31 (60)	BT: 31 (60)	BT: 31 (60)	BT: 31 (60)	BT: 31 (60)
RP: 23 (55)	RP: 23 (55)			RP: 24 (58)	RP: 23 (55)	RP: 24 (58)						
BT:	67 (6,0) ^b	RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 24 (62)	RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 24 (62)	RP+NS: 24 (62)	RP+NS: 24 (62)	RP+NS: 24 (62)	RP+NS: 24 (62)		
		RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 24 (62)							RP+NS: 16 (42)	RP+NS: 24 (62)

Fortsetzung Tabelle 18

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) ^c BT+PST: 70 (62,1, 72,2) ^c RP: 60 (55,3, 63,8) ^c	≤ 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) ^c BT+PST: 9,8 (6,4, 13,6) ^c RP: 5,3 (4,6, 8,1) ^c	BT: K.A. BT+PST: K.A. RP: K.A.	BT: 130 (100) BT+PST: 62 (100) RP: 0 (0)

Fortsetzung Tabelle 18

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 ^d	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	BT+HT: K.A.	
			RP: 256 (29)	RP: 164 (19)	RP: 85 (10)	RP: K.A.	
			RP: 256 (29)	RP: 164 (19)	RP: 85 (10)	RP: K.A.	
			PST: 222 (29)	PST: 109 (14)	PST: 77 (10)	PST: K.A.	
			PST: 222 (29)	PST: 109 (14)	PST: 77 (10)	PST: K.A.	
			T2a	5-6	4,1-10 ^d		
			BT: 35 (53)	BT: 47 (71)	BT: 37 (56)		
			BT+HT: 68 (45)	BT+HT: 110	BT+HT: 111		
			RP: 388 (44)	(72)	RP: 111		
			RP: 388 (44)	RP: 517 (58)	RP: 111		
			PST: 246 (32)	PST: 376 (49)	RP: 510 (57)		
			PST: 246 (32)	PST: 376 (49)	PST: 329 (43)		
			T2b	7	10,1-20 ^d		
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)					
RP: 93 (10)	RP: 133 (15)	RP: 210 (24)					
PST: 141 (18)	PST: 192 (25)	PST: 198 (26)					
PST: 141 (18)	PST: 192 (25)	PST: 198 (26)					
T2c	8-10	>20 ^d					
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)					
RP: 151 (17)	RP: 74 (8)	RP: 83 (9)					
PST: 157 (21)	PST: 89 (12)	PST: 162 (21)					
PST: 157 (21)	PST: 89 (12)	PST: 162 (21)					

Fortsetzung Tabelle 18

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) ^c RP: 60 (44-75) ^c	BT: 227 (100) RP: 406 (100)	≤5 BT: 18 (8) ^f RP: 81 (20) ^f 6 BT: 184 (81) ^f RP: 264 (65) ^f 3+4 BT: 25 (11) ^f RP: 61 (15) ^f	<4 BT: 43 (19) ^f RP: 37 (9) ^f 4-9,99 BT: 184 (81) ^f RP: 369 (91) ^f	<20 ^f BT: 14 (6) RP: 4 (1) 20-44,9 ^f BT: 132 (58) RP: 106 (26) 45-59,9 ^f BT: 45 (20) RP: 154 (38) 60-99,9 ^f BT: 34 (15) RP: 122 (30) ≥100 ^f BT: 2 (1) RP: 20 (5)	BT: 0 (0) RP: 0 (0)
Davis 2001	770	BT _{Pd} ¹⁰³ : 67,4 (6,7) ^b RP: 65 (6,4) ^b PST: 69 (6,0) ^b	≤T2a BT _{Pd} ¹⁰³ : 84 (82) ^f RP: 154 (70) ^f PST: 109 (58) ^f >T2a< BT _{Pd} ¹⁰³ : 19 (18) ^f RP: 66 (30) ^f PST: 79 (42) ^f	BT _{Pd} ¹⁰³ : 5,8 (0,9) ^b RP: 6,0 (1,1) ^b PST: 6,5 (1,2) ^b	BT _{Pd} ¹⁰³ : 7,4 (5,8) ^b RP: 9,3 (7,8) ^b PST: 16,7 (22,8) ^b	BT _{Pd} ¹⁰³ : K.A. RP: K.A. PST: K.A.	BT _{Pd} ¹⁰³ : 50 (48,5) ^g RP: 10 (4,5) ^g PST: 47 (25,0) ^g

Fortsetzung Tabelle 18

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 2991 2004		<65 Jahre ^d	T1a	≤6			
		BT: 204 (21)	BT: 0 (0)	BT: 723 (76)	BT: K.A.	BT: K.A.	BT: 225 (24)
		PST<72Gy: 133 (27)	PST<72Gy: 1 (0,2)	PST<72Gy: 321 (66)	PST<72Gy: K.A.	PST<72Gy: K.A.	PST<72Gy: 25 (5)
		PST>72Gy: 93 (31)	PST>72Gy: 0 (0)	PST>72Gy: 173 (57)	PST>72Gy: K.A.	PST>72Gy: K.A.	PST>72Gy: 118 (39)
		RP: 689 (67)	RP: 4 (0,4)	RP: 765 (74)	RP: K.A.	RP: K.A.	RP: 175 (17)
		BT+PST: 72 (32)	BT+PST: 0 (0)	BT+PST: 87 (39)	BT+PST: K.A.	BT+PST: K.A.	BT+PST: 79 (36)
		≥65 Jahre ^d	T1b				
		BT: 746 (79)	BT: 5 (1)	BT: 199 (21)	BT: K.A.	BT: K.A.	
		PST<72Gy: 351 (73)	PST<72Gy: 16 (3,3)	PST<72Gy: 114 (24)	PST<72Gy: K.A.	PST<72Gy: K.A.	
		PST>72Gy: 208 (69)	PST>72Gy: 4 (1,3)	PST>72Gy: 99 (33)	PST>72Gy: K.A.	PST>72Gy: K.A.	
		RP: 345 (33)	RP: 7 (0,7)	RP: 211 (20)	RP: K.A.	RP: K.A.	
		BT+PST: 150 (68)	BT+PST: 0 (0)	BT+PST: 105 (47)	BT+PST: K.A.	BT+PST: K.A.	
			T1c	≥8			
		BT: 385 (41)	BT: 507 (53)	BT: 28 (3)			
		PST<72Gy: 236 (49)	PST<72Gy: 164 (34)	PST<72Gy: 49 (10)			
		PST>72Gy: 137 (46)	PST>72Gy: 140 (47)	PST>72Gy: 29 (10)			
		RP: 482 (47)	RP: 489 (47)	RP: 58 (6)			
		BT+PST: 95 (43)	BT+PST: 113 (51)	BT+PST: 30 (14)			
			T2a				
		BT: 53 (6)	BT: 385 (41)				
	PST<72Gy: 67 (14)	PST<72Gy: 236 (49)					
	PST>72Gy: 20 (7)	PST>72Gy: 137 (46)					
	RP: 52 (5)	RP: 482 (47)					
	BT+PST: 14 (6)	BT+PST: 95 (43)					
		T2b					
	BT: 53 (6)	BT: 385 (41)					
	PST<72Gy: 67 (14)	PST<72Gy: 236 (49)					
	PST>72Gy: 20 (7)	PST>72Gy: 137 (46)					
	RP: 52 (5)	RP: 482 (47)					
	BT+PST: 14 (6)	BT+PST: 95 (43)					

Fortsetzung Tabelle 18

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) ^c PST: 69 (51–79) ^c RP: 61 (42–68) ^c	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) ^c PST: 8,1 (2,9– 19,6) ^c RP: 6,2 (1,3–12) ^c	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) ^h RP: 64 (28–79) ^h	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 ^d BT: 254 (29,2) RP: 70 (33,6) 4,1–10,0 ^d BT: 477 (54,9) RP: 104 (50,0) 10,1–20,0 ^d BT: 105 (12,0) RP: 25 (12,0) > 20 ^d BT: 34 (3,9) RP: 9 (4,3)	BT: K.A. RP: K.A.	BT: 0 (0) PST: 0 (0)

Fortsetzung Tabelle 18

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) ^h PST: 69 (51–82) ^h RP: 60 (46–74) ^h WW: 65 (46–82) ^h	T1 ^f BT: 62 (78) PST: 137 (75) RP: 97 (75) WW: 19 (100) T2 ^f BT: 18 (22) PST: 46 (25) RP: 32 (25) WW: 0 (0)	4–6 ^f BT: 61 (76) PST: 87 (48) RP: 65 (50) WW: 15 (78) 7 ^f BT: 18 (23) PST: 62 (34) RP: 50 (39) WW: 4 (22) 8–10 ^f BT: 1 (1) PST: 33 (18) RP: 14 (11) WW: 0 (0)	BT: 6,3 (1,3–18,3) ^h PST: 11,2 (0,9–77,4) ^h RP: 8,3 (0,8–70,3) ^h WW: 6,8 (1,1–14,3) ^h	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 ^a PST: 68 ^a	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 ^a PST: 6,6 ^a	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 G – Tabellen zur Messung der Lebensqualität und Symptome

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

Studie	Physical	Role	Emotional	Cognitive	Social	Sexual	Overall
Borchers 2004^a							
<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 ^b , 0,94 ^c , 0,77 ^d	0,28 ^b , 0,50 ^c , 0,10 ^d	0,21 ^b , 0,03 ^c , 0,32 ^d	0,73 ^b , 0,79 ^c , 0,87 ^d	0,21 ^b , 0,35 ^c , 0,03 ^d	0,015 ^b , 0,14 ^c , 0,45 ^d	0,55 ^b , 0,47 ^c , 1,0 ^d
^a Angabe der Werte als Mittelwerte ^b Veränderung gegenüber dem Baselinescore nach 12 Monaten zwischen den Gruppen radikale Prostatektomie und Brachytherapie ^c Veränderung gegenüber dem Baselinescore nach 12 Monaten zwischen den Gruppen radikale Prostatektomie-nervenschonend vs. Brachytherapie ^d 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
Bradley 2004^a							
<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+RPT	--	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+PRT	--	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	--
^a Angaben als Differenz der Ergebnisse 24 Monate nach Therapie zwischen Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie, radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie und externe Strahlentherapie und Brachytherapie vs. Brachytherapie und externe Strahlentherapie und 95% Konfidenzintervall in Klammern							

Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik^a

Studie	Messinstrumente	1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate
Bradley 2004^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	--	--
^a Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt						
^b Angaben als Differenz der Scores 24 Monate nach Therapie zwischen Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie, radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie vs. externe Strahlentherapie und 95% Konfidenzintervall in Klammern						

Tabelle 22: SF-36-Ergebnisse zur Lebensqualität ^a

Studie	Physical function	Role physical	Role emotional	Energy/fatigue	Pain	General Health	Mental Health	Social Function	PCS	MCS
Davis 2001^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. ^{c,d}	stat. sig. ^d	--	n.s. ^{alle Vergleiche}	n.s. ^{alle Vergleiche}	stat. sig. ^d	--	--	--	--
^a Angaben als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt ^b Ergebnisse adjustiert nach Alter, Komorbidität und Zeitspanne zwischen Therapieende und Lebensqualitätserhebung. ^c Vergleich externe Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie ^d Vergleich externe Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie										

Tabelle 23: UCLA-PCI-Ergebnisse zur Lebensqualität^a

Studie	Bowel function	Bowel bothersomeness	Sexual function	Sexual bothersomeness	Urinary function	urinary bothersomeness
Davis 2001^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. ^{c,d}	stat. sig. ^d	stat. sig. ^{d,e}	stat. sig. ^{d,e}	stat. sig. ^{d,e}	stat. sig. ^d
^a Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt ^b Ergebnisse adjustiert nach Alter, Komorbidität und Zeitspanne zwischen Therapieende und Lebensqualitätserhebung ^c Vergleich externe Strahlentherapie vs. Brachytherapie				^d Vergleich externe Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie ^e Vergleich radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie		

Tabelle 24: FACT-Ergebnisse zur Lebensqualität^a

Studie	FACT-P	FACT-G	PWB	FWB	EWB	SFWB	RWB
Lee 2001							
<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	--	--	--	--	--	--	--

^a Angabe der Werte als Mittelwerte und in Klammern Standardabweichung, wenn nicht anders vermerkt

Tabelle 25: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente^a

Studie	Messinstrumente	Ausgangswerte	1–2 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	12–36 Monate	> 36 Monate
Davis 2001							
	TAG						
BT	Life	--	--	--	--	86,4 (19,1)	--
RP		--	--	--	--	86,7 (19,8)	--
PRT		--	--	--	--	86,8 (19,2)	--
p-Wert		--	--	--	--	n.s. ^m	--
BT	Family	--	--	--	--	85,1 (22,2)	--
RP		--	--	--	--	78,7 (23,0)	--
PRT		--	--	--	--	83,9 (22,3)	--
p-Wert		--	--	--	--	n.s. ^m	--
BT	Fear of Recurrence	--	--	--	--	73,4 (21,3)	--
RP		--	--	--	--	76,3 (22,1)	--
PRT		--	--	--	--	70,1 (21,4)	--
p-Wert		--	--	--	--	<0,05 ^b	--
Lee 2001							
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

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

Tabelle 26: Ergebnisse zur Lebensqualität unter Verwendung verschiedener Messinstrumente zu irritativer und obstruktiver Symptomatik^a

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

ANHANG H – Weiterer Zeitplan

Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	September 2006
Anhörung (schriftl. Stellungnahmen)	bis 4 Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion der schriftl. Stellungnahmen	November 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Dezember 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA